HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 22.05.2023

Kl.: 09.00 – 10:30

Sted: Teams

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

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
Jan Frich, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.	Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tlf.:	Sted/Dato:
	23/00030	Ellen Nilsen / 997 49 706	Oslo, 11. mai 2023

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. mai 2023 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 22. mai 2023 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: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 054–2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 22. mai 2023.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 054-2023	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 055-2023	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 24. april 2023
Sak 056-2023	ID2019_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært med BTK eller BCL-2-hemmer. *Saken trekkes*
Sak 057-2023	ID2020_087 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med hypometylerende agens (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi. *Saken trekkes*
Sak 058-2023	ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer
Sak 059-2023	ID2018_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med BRAF (V600/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft
Sak 060-2023	ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)
Sak 061-2023	ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET- (REarranged during Transfection) fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer - revurdering
Sak 062-2023	ID2021_021 Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne
Sak 063-2023	ID2019_004 Angiotensin (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive

	sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer
Sak 064-2023	ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke- hematologisk sekundær årsak
Sak 065-2023	ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali
Sak 066-2023	ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling – ny pris
Sak 067-2023	ID2021_100 Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned – revurdering
Sak 068-2023	ID2015_010 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av Waldenströms makroglobulinemi – ny pris ID2019_016 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi - ny pris 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) - ny pris ID2020_033 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon - ny pris ID2014_001 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL)- ny pris
Sak 069-2023	ID2023_063 – ID2023_071 Legemidler til behandling av sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering
Sak 070-2023	Eventuelt

Oslo, 11. mai 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 055– 2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 24. april 2023

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. april 2023 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. april 2023 godkjennes.

Oslo, 11. mai 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 24. april 2023

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

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Protokoll – (godkjent)

Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tlf.:	Sted/Dato:
23/00030	Ellen Nilsen / 997 49 706	Oslo, 22.05.2023

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	24. april 2023 klokka 09:45 – 11:15
Møtested:	Teams

Tilstede

Navn:	
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Marit Lind	konstituert adm. direktør, Helse Nord RHF
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Observatører:	
Olav V. Slåttebrekk	Assisterende helsedirektør (observatør)
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Sekretariatet:	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for nye metoder
Michael Vester	spesialrådgiver, 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
Ulrich Spreng	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Björn Gustafsson	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Jan Frich	områdedirektør, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Karianne Johansen	spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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

Sak 034-2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning
Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 035-2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 13. mars og 11. april 2023

Beslutning:
Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 13. mars 2023 godkjennes.
Protokoll fra ekstramøte i Beslutningsforum for nye metoder 11. april 2023 godkjennes.

Sak 036-2023 ID2020_008 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA 1/2 mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel

Beslutning:

Saken trekkes fordi den trenger noe mer utredning.

Sak 037-2023 ID2022_009 Tebentafusp (Kimmtrak) som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom

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. Tebentafusp (Kimmtrak) innføres ikke som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.

2. Det er ikke dokumentert at tebentafusp (Kimmtrak) medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet som er altfor høy.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 038-2023 ID2021_038 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv HER2-negativ lymfeknute-positivt tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall

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. Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi innføres ikke for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 039-2023 ID2022_033 Brentuksimabvedotin (Adcetris) til behandling av voksne pasienter med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst én tidligere systemisk behandling – (revurdering av ID2017_075)

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. Brentuksimabvedotin (Adcetris) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst én tidligere systemisk behandling.

2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.

Sak 040-2023 ID2020_104 Risdiplam (Evrysdi) til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: 1) barn med en klinisk diagnose av type 3b SMA, og 2) voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA

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. Risdiplam (Evrysdi) innføres ikke til behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2:
   1) barn med en klinisk diagnose av type 3b SMA, og
   2) voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA.

2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet, som er for høy.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 041-2023 ID2023_021 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med 17p-delesjon/TP53 mutasjon og/eller 11q-delesjon

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 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. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 042-2023 ID2021_016 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling av voksne pasienter med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) hvor behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll

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. Mepolizumab (Nucala) innføres som tilleggsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling av voksne pasienter med alvorlig kronisk

bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) hvor behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.

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

Kriterier som skal være til stede for start av behandling:

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

I tillegg skal 2 av følgende kriterier være til stede:

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

Mepolizumab (Nucala) skal ikke benyttes ved:

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

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 beslutningstidspunktet.

Sak 043-2023 ID2021_069 Anifrolumab (Saphnelo) som tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling

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. Anifrolumab (Saphnelo) innføres som tilleggsbehandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv, auto-antistoffpositiv systemisk lupus erythematosus (SLE), til tross for standardbehandling

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 01.06.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 044-2023 ID2023_002 Dalbavancin (Xydalba) til behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur (ABSSI, acute bacterial skin and skin structure infections)

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. Dalbavancin (Xydalba) innføres til behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur.

2. Dalbavancin (Xydalba) kan brukes som et siste alternativ når resistensbestemmelse angir sannsynlig effekt, og andre behandlingsmuligheter er forsøkt eller er uegnet.

3. Behandlingen skal skje i tråd med nasjonale retningslinjer for korrekt bruk av antimikrobielle midler, og etter konferering med spesialist i infeksjonsmedisin.

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

5. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.06.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 045-2023 ID2021_078 Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom – 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. Sacituzumab govitecan (Trodelvy) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom.

2. Det er ikke dokumentert at sacituzumab govitecan (Trodelvy) medfører en klinisk nytte, som står i forhold til prisen på legemidlet som er for høy.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør og gi et konkret motbud.

Sak 046-2023 ID2019_050 Buprenorfin (Subutex depotinjeksjonsvæske) til substitusjons-behandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling til voksne og ungdom ≥ 16 år – 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. 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 og gi et konkret motbud.

Sak 047-2023 ID2021_100 Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned – revurdering

Beslutning:

Saken trekkes.

Sak 048-2023 ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom – 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. Nintedanib (Ofev) innføres til behandling av andre kronisk fibroserende interstitielle lungesykdommer med en progressiv fenotype hos voksne (ikke-IPF PF-ILD).

2. Nintedanib (Ofev) kan brukes til pasienter, som oppfyller minst én av nedenstående kriterier for progresjon i løpet av de siste 24 måneder, og som er i henhold til inklusjonskriteriene i INBUILD[1]-studien. Pasientene skal ha fibrose som dekker mer enn 10 prosent av lungevolumet, samt forventet FVC på minst 45 prosent, og DLCO på 30-< 80 prosent. I tillegg skal pasientene ha progresjon av lungefibrose på førstelinjebehandling med immunmodulerende legemidler eller utvikling av uakseptable bivirkninger.

   <u>Kriterier for progresjon i løpet av de siste 24 måneder på tross av standardbehandling.</u>
   Minst ett av kriteriene må være oppfylt:
   - relativt fall i FVC[2] > 10 % av forventet normalverdi
   - relativt fall i FVC > 5-< 10 % av forventet normalverdi samtidig med forverring av respiratoriske symptomer *eller* forverret fibrose på HRCT[3]
   - forverring av respiratoriske symptomer samtidig med forverret fibrose på HRCT.

   For en selektert mindre gruppe av pasienter med progressiv fibrose, som har overveiende fibrotisk sykdom uten betydelig inflammasjon bedømt på HRCT +/- patologi, kan nintedanib (Ofev) benyttes som førstelinjebehandling.

   <u>Behandling stoppes:</u>
   - ved kronisk lungesvikt (behov for døgn-akutt-behandling) og dårlig funksjonsstatus (3 eller 4)
   - ved mangel på effekt over tid, tap av lungefunksjon og etter en helhetlig vurdering av pasientens tilstand, til tross for stabil behandling med nintedanib (Ovef)
   - ved lungetransplantasjon

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

4. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.06.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

---

[1] Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. N Engl J Med. 2019; 381(18):1718-27.
[2] FVC: Forsert vitalkapasitet. Det største volumet pasienten klarer å puste ut når lungene er helt fylt med luft.
[3] HRCT: high-resolution computed tomography

Sak 049-2023 ID2022_057 Hydroksykarbamid (Siklos) til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn > 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom - revurdering

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. Hydroksykarbamid (Siklos) innføres til forebygging av tilbakevendende smertefulle vasookklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn > 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom.

2. Behandlingen kan kun brukes til pasienter som ikke kan behandles med rimeligere alternativer.

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 01.06.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 050-2023 ID2016_057 Voretigen neparvovec (Luxturna) til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet –endring av beslutningstekst

Beslutningen for ID2016_057 Voretigen neparvovec (Luxturna) til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet fra 26.04.2021 (sak 047-2021) oppdateres til gjeldende indikasjon.

Beslutningen som er fattet av Beslut.ningsforum 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. Nedarvet retinal dystrofi knyttet til mutasjoner i RPE65-genet er en svært sjelden tilstand som gir synstap og blindhet hos barn og unge. Voretigene neparvovec (Luxturna) er et genterapiprodukt til behandling av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og er per i dag den eneste tilgjengelige behandlingen for tilstanden. Behandlingen gis kun en gang og det er usikkerhet knyttet til langtidseffekten. Behandling med voretigene neparvovec (Luxturna) er svært kostbar. På bakgrunn av disse forhold fattes det en betinget beslutning.

2. Voretigene neparvovec (Luxturna) innføres til behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap pga. nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

3. Alle pasienter som får behandlingen skal følges opp over tid og inngå i et kvalitetsregister.

4. Det skal gjøres en ny vurdering etter senest fire år. Legemiddelfirmaet må levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering i Beslutningsforum for nye metoder.

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

6. Behandlingen er tatt i bruk.

Sak 051-2023 Overgang til anmodning om vurdering for nye legemidler og indikasjoner i Nye metoder

- Bestilling av metodevurderinger og/eller prisnotat gjøres fra og med 1. mai 2023 basert på en anmodning om vurdering fra legemiddelleverandør.
    - Det innføres krav om at leverandør som ønsker et nytt virkestoff eller indikasjon vurdert i Nye metoder må sende en anmodning om vurdering.
    - Anmodning om vurdering sendes til sekretariatet for Nye metoder tidligst ved dag 120 (dag én for indikasjonsutvidelser og legemidler i akselerert godkjennelsesprosedyre) i godkjennelsesprosessen i EMA.
    - Det bør ikke gå mer enn ni måneder fra leverandøren sender anmodning om vurdering til dokumentasjonspakke skal leveres til Legemiddelverket. 12 måneder etter anmodningstidspunktet avbestilles oppdraget dersom det ikke er levert dokumentasjon iht. bestillingen, og det må eventuelt sendes ny anmodning.

- Ønske fra leverandør om revurdering pga. nye data e.l. gjøres i form av en anmodning om revurdering på et eget skjema. Hvis det kun er tale om ny pris, skal leverandøren ta direkte kontakt med Sykehusinnkjøp.

- Nye virkestoff og indikasjonsutvidelser skal ikke forskrives i spesialisthelsetjenesten før det er fattet en nasjonal beslutning om innføring. Hvis det er gitt oppdrag om en metodevurdering, kan bruk i henhold til unntaksordningen være aktuelt dersom kravene er oppfylt.

Sak 052-2023 Dialog vedrørende oppfølging av sak om brukermedvirkning i Nye metoder

Beslutningsforum for nye metoder tar rapporten til orientering. Beslutningsforum støtter det videre arbeidet med videreutvikling av brukermedvirkning i Nye metoder og de utvalgte tiltakene som er foreslått.

Beslutningsforum ber om at det arrangeres et seminar for pasientorganisasjoner høsten 2023.

Det etableres en dialogarena for brukermedvirkning i Nye metoder hvor Kreftforeningen og FFO inkluderes.

Beslutningsforum for nye metoder beslutter beskrivelsene av roller og oppgaver for brukerrepresentantene i Bestillerforum og Beslutningsforum med følgende tillegg:

- Brukerrepresentantene i Bestillerforum og Beslutningsforum skal ha status som observatører med tale- og forslagsrett (Innholdet i forslagsrett er beskrevet).
- Brukerrepresentantene i Bestillerforum og Beslutningsforum deltar med to representanter i hver av Nye metoders referansegrupper som observatører med tale- og forslagsrett.

Sak 053-2023 Eventuelt

Ingen saker under eventuelt.

Oslo 22. mai 2023

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Marit Lind
Helse Nord RHF

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 058 – 2023 ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-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 *ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-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. Enfortumab vedotin (Padcev) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- (PD-1) eller programmert celledød-ligand 1(PD-L1)-hemmer.

2. Det er ikke dokumentert at prisen på legemidlet står i forhold til dokumentert klinisk nytte.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer

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.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at enfortumab vedotin (Padcev) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- (PD-1) eller programmert celledød-ligand 1(PD-L1)-hemmer.

Det er ikke dokumentert at prisen på legemidlet står i forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn
Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel i Nye metoder. I henhold til bestilling har Statens legemiddelverk gjennomført en hurtig metodevurdering for ID2021_096 og vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av enfortumab vedotin (Padcev) til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt

karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Urotelial kreft er kreft i urinveiene. Hos de fleste pasientene (80 - 90 %) oppstår kreften i blæren, men den kan også oppstå i nyrebekken, urinledere og andre urinveisorganer. De fleste nye tilfeller av blærekreftsvulster (70 %) blir oppdaget på et tidlig stadium og er overfladiske. Hvis svulstene har utviklet seg over tid, kan de vokse gjennom muskelvevet og ut i fettvevet eller inn i tilgrensende organer som prostata, livmor og skjede. Når svulster vokser gjennom blæremuskelen, øker også faren for videre spredning. Spredningen skjer gjennom blodsystemet til alle organer, hyppigst til lunger, lever og skjelett, eller gjennom lymfesystemet til lymfeknuter i bekkenet og videre til lymfeknuter i bakre bukvegg.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at urotelial kreft for denne populasjonen behandlet med DPV har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Norske kliniske eksperter, som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, estimerer at om lag 150 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med Enfortumab vedotin (Padcev).

Behandling i norsk klinisk praksis

Dagens behandling er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft, sist oppdatert i mai 2021. Platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmere brukes i første og andrelinjebehandling eller i samme rekkefølge som første linje og vedlikeholdsbehandling. Etter disse behandlingene brukes docetaksel, paklitaksel og vinflunin (DPV). DPV er komparator i metodevurderingen.

Behandling med aktuelt legemiddel

Enfortumab vedotin (Padcev) er til behandling av pasienter med urotelial kreft med spredning som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og PD-1- eller PD-L1-hemmer. I norsk klinisk praksis innebærer dette følgende plassering av Enfortumab vedotin (Padcev) i behandlingstilbudet:

1. Etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi og førstelinje vedlikeholdsbehandling med avelumab (PD-L1-hemmer). Dette gjelder pasienter som ikke progredierer på platinabasert kjemoterapi etter 4-6 sykluser, og som fortsetter med vedlikeholdsbehandling med PD-L1- hemmer, men som deretter får sykdomsprogresjon enten under eller etter vedlikeholdsbehandlingen.
2. Etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi og andrelinjebehandling med PD-1/PDL1-hemmer (pembrolizumab, nivolumab eller atezolizumab). Dette gjelder pasienter som progredierer under behandling med platinabasert kjemoterapi, og deretter under eller etter behandling med PD-1/PD-L1-hemmer.

Indikasjon
Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer.

Virkningsmekanisme
Enfortumab vedotin (Padcev) er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) målrettet mot nektin-4, et adhesjonsprotein som finnes på overflaten av de uroteliale kreftcellene. Antistoffet i enfortumab vedotin (Padcev) binder seg til et protein på overflaten av kreftceller og gjør at legemidlet kommer seg inn i cellen. Inne i cellen ødelegger legemidlet cellens skjelett og gjør at kreftcellen dør. Dette kan bremse forverring eller videre spredning av kreften.

Dosering
Anbefalt dose er 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter ≥ 100 kg) administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 av en 28-dagers syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene av enfortumab vedotin (Padcev) (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter) var hårtap, fatigue, redusert appetitt, vekttap, endret smakssans, diaré, kvalme, oppkast, perifer sensorisk nevropati, kløe, utslett, tørr hud, anemi, økte leverenzymer (ASAT eller ALAT), hyperglykemi og tørre øyne. De vanligste alvorlige bivirkningene var diaré og hyperglykemi.

I de kliniske studiene medførte bivirkninger av enfortumab vedotin (Padcev) til permanent seponering av behandlingen hos 9 % av pasientene, doseavbrudd hos 44 % av pasientene og dosereduksjon hos 30 % av pasientene. For mer utfyllende informasjon, se preparatomtalen til enfortumab vedotin (Padcev).

Effektdokumentasjon
Effekten av enfortumab vedotin (Padcev) ble studert i en åpen, randomisert, kontrollert fase 3-studie (EV-301) som sammenlignet effekt og sikkerhet av enfortumab vedotin (Padcev) med kjemoterapi (DPV) hos pasienter (N = 608) med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere hadde fått behandling med platinabasert kjemoterapi og en PD-1- eller PD-L1-hemmer. Pasientene ble randomisert (1:1) til enfortumab vedotin (Padcev) (1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i 28-dagers sykluser) eller kjemoterapi bestemt av utprøver. Kjemoterapi i komparatorarmen var en av følgende: docetaksel 75 mg/m2, paklitaksel 175 mg/m2 eller vinflunin 320 mg/m2 på dag 1 i 21-dagers sykluser (DPV). Dette er relevante komparatorer i norsk klinisk praksis. Primært utfallsmål var totaloverlevelse (OS), mens progresjonsfri overlevelse (PFS) og helserelatert livskvalitet var blant de sekundære utfallsmålene.

- Resultatene viste at enfortumab vedotin (Padcev) gir forlenget overlevelse sammenlignet med dagens behandling. Ved endelig analyse av OS fra EV-301 var median oppfølgingstid 24 måneder (datakutt 30-07-2021).
- Ved dette tidspunktet var 69 % av pasienten døde i enfortumab vedotin (Padcev)-armen og 77 % var døde i DPV-armen.
- Median OS var 12,9 måneder i enfortumab vedotin (Padcev)-armen og 8,9 måneder i DPV-armen (HR 0,70; 95 % KI 0,58 – 0,85).
- Median PFS var 5,6 måneder i enfortumab vedotin (Padcev)-armen og 3,7 måneder i DPV-armen (HR 0,63; 95 % KI 0,52 – 0,76).

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Astellas har laget. Studien viser at pasienter som behandles med enfortumab vedotin (Padcev) lever lenger enn pasienter som får dagens behandling. Effekten er godt dokumentert i studieperioden (ca. 2 år), men vi vet lite om effekten etter dette. Legemiddelverket har fått hjelp av kliniske

eksperter, som behandler pasienter med kreft i blære og urinveier i Norge, til å vurdere hva som kan være sannsynlig videre effekt for disse pasientene.

Helseøkonomi

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til Astellas, bortsett fra følgende endringer:

Parameter	Firmaets grunnanalyse	Legemiddelverkets hovedscenario
Effekt	PFS: - EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter parametrisk log-logistisk hale. - DPV: Antagelse om proporsjonal hasard (HR: 1,58). OS: - EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter parametrisk eksponentiell hale. - DPV: Antagelse om proporsjonal hasard (HR: 1,42).	PFS: - Ikke antagelse om proporsjonal hasard. - EV og DPV: Fullparametrisert med log-logistisk funksjon for begge armer, modellert separat for hver av armene. OS: - Ikke antagelse om proporsjonal hasard. - EV og DPV: Fullparametrisert med eksponentiell funksjon, modellert separat for hver av armene.
Nyttevekter	Nyttevektene i den helseøkonomiske modellen antas å være høyere med EV enn med DPV i PFS-stadiet. Nyttevekten i PD-stadiet er lik mellom armene.	Samme nyttevekter for begge behandlingsarmer både i PFS- og PD-stadiet.
Legemiddelkostnader	Kostnaden for DPV er satt lik kostnaden for vinflunin (og ikke kostnaden for den faktisk mottatte kjemoterapien).	Kostnaden for DPV er beregnet basert på fordelingen i EV-301: 38 % docetaksel, 37 % paklitaksel, 25 % vinflunin.
Reise- og tidskostnader	Ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen (kun ved bivirkningshåndtering)	Inkludert reise- og tidskostnader.

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

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Enfortumab vedotin (Padcev)	DPV (docetaksel, paklitaksel eller vinflunin)	Differanse
Totale kostnader	932 387	357 827	574 560
Totale QALYs Totale leveår	1,04 1,53	0,77 1,16	0,27 0,37
Merkostnad per vunnet QALY Merkostnad per vunnet leveår			2 150 573 1 563 908

Merkostnad for enfortumab vedotin (Padcev) sammenliknet med vinflunin eller taksaner ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva. er:

- Ca. 2 150 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Ca. 1 560 000 NOK per vunnet leveår

Forutsetningene som har størst innvirkning på resultatet er: i) Nyttevektene i progresjonsfri stadium ii) Framskrivning av totaloverlevelse (OS) iii) Legemiddelkostnader i intervensjonsarmen enfortumab vedotin (Padcev).

Legemiddelverkets vurdering I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår (IKER) ca. 2,15 millioner NOK per QALY (maksimal AUP uten mva.), og sykdommens alvorlighet (APT) er beregnet til ca. 14 QALY. Studien EV-301 er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Enfortumab vedotin (Padcev) er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes relativt modne data for PFS og OS fra studien. Videre vurderer de kliniske ekspertene at pasientene i den kliniske studien EV-301 er representative for aktuelle norske pasienter. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom enfortumab vedotin (Padcev) og dagens behandling i den perioden studien varte (ca. 2 år), og modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av behandlingsvarighet, PFS og i noen grad OS. Relativ effekt mellom enfortumab vedotin (Padcev) og komparatoren DPV i et livstidsperspektiv er imidlertid fortsatt usikker, og valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet i modellen. Den store innvirkningen kan imidlertid i stor grad tilskrives den høye legemiddelkostnaden for enfortumab vedotin (Padcev).

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Astellas 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.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom enfortumab vedotin (Padcev) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet forskrives fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: NT-rådet ga følgende anbefaling til regionene 22.12.2022: Padcev bör användas som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemoterapi och en PD-(L)1-hämmare. (TLV har her gjort sine analyser på subgruppen som var randomisert til vinflunin fra studien, og ikke ITT-populasjonen).
- Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke enfortumab vedotin til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft, som tidligere er blevet behandlet med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/L1-hæmmer (28.09.2022).
- Skottland (SMC): Ikke innført. Det er ikke sendt inn dokumentasjon.
- England (NICE/NHS): Ikke innført. Astellas har foreløpig ikke levert dokumentasjon.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Innspill fra Blærekreftforeningen 04.05.2023
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
5. Lenke til rapport **metodevurderingen**

NYE METODER

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

Kopi:
Fagdirektørsekretariatet v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Oslo, 05.05.2023

Sak til beslutning: ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.05.2023 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_096 Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.06.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	30.08.2021 Oppdatert 08.02.2023*
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	13.04.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30.08.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10.05.2022 Klinikere kontaktet første gang 18.05.2022 LIS kontaktet første gang 16.02.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	06.02.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	176 dager hvorav 17 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 159 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	16.01.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.01.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	20.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	24.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	99 dager hvorav 94 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	25.04.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 24. april 2023

ID2021_096: Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport datert 06.02.2023 der Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av enfortumab vedotin i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale.

Enfortumab vedotin er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie (EV-301).

Det er estimert at om lag 150 pasienter kan være aktuelle for behandling med enfortumab vedotin etter tidligere behandling med platinumbasert kjemoterapi og PD1/PD-L1 hemmer. Etter disse behandlingene brukes taksan (docetaksel eller paklitaksel) eller vinflunin i dag, og dette er komparator i metodevurderingen. Absolutt prognosetap er beregnet til 14 QALYs.

Pristilbud

Astellas har 20.04.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
166450	Padcev, pulv til inf.kons, 20 mg	8 447,80 NOK	[redacted]
188470	Padcev, pulv til inf.kons, 30 mg	12 653,50 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 650 423 NOK med maks AUP (inkl mva). Månedskostnaden for Padcev er om lag [redacted] med RHF-AUP.
Årskostnaden er beregnet med dosering 1,25 mg/kg kroppsvekt i henhold til SPC. Det er tatt utgangspunkt i pasient med kroppsvekt 75 kg, og beregnet bruk av 100 mg per dosering (svinn).

Kostnadseffektivitet

I Legemiddelverkets hovedanalyse er enfortumab vedotin sammenlignet med docetaksel, paklitaksel eller vinflunin med samme fordelingen som i studien EV-301. Legemiddelverket har beregnet IKER med hhv. maksimalpriser for alle legemidlene og med tilbudt pris for enfortumab vedotin og avtalepriser for komparatorer:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	2 150 573 NOK/QALY
Tilbudt pris mottatt 20.04.2023 uten mva og avtalepriser	[redacted]

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser i det femte budsjettåret med utgangspunkt i at 150 pasienter mottar behandlingen:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	94 millioner NOK
Tilbudt pris mottatt20.04.2023 inkl. mva og avtalepriser	[redacted]

Det er kun tatt hensyn til legemiddelkostnadene i budsjettberegningene. Enfortumab vedotin administreres hyppigere enn komparator, men Legemiddelverket vurderer at de økte administrasjonskostnadene er små sammenlignet med legemiddelkostnadene.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom enfortumab vedotin blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet forskrives fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av enfortumab vedotin (Padcev) i andre land

Sverige: NT-rådet ga følgende anbefaling til regionene 22.12.2022: Padcev bör användas som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemoterapi och en PD-(L)1-hämmare[1].

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke enfortumab vedotin til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft, som tidligere er blevet behandlet med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/L1-hæmmer[2] (28.09.2022).

[1] https://janusinfo.se/download/18.e7bcc7018529e8eab16b53e/1671696113120/Padcev%20(enfortumab%20vedotin)%202022-12-22.pdf

[2] https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e-h/enfortumab-vedotin-padcev-blaerekraeft

Skottland (SMC): Ikke innført[3]. Det er ikke sendt inn dokumentasjon.

England (NICE/NHS): Ikke innført[4]. Astellas har foreløpig ikke levert dokumentasjon.

Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av enfortumab vedotin og beregnet kostnadseffektiviteten til om lag [redacted] i forhold til en fordeling av komparatorene vinflunin, docetaksel og paklitaksel. [redacted] Dersom enfortumab vedotin blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet forskrives fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Asbjørn Mack	Christina Kvalheim
Fagsjef	Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	16.01.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.01.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.04.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	24.04.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	99 dager hvorav 94 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	

[3] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enfortumab-vedotin-padcev-non-sub-smc2505/
[4] https://www.nice.org.uk/guidance/ta797

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 059 – 2023 ID2018_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft

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_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft.*

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. Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon innføres til behandling av voksne pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2018_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) – i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft

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, en forenklet metodevurdering utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon innføres til behandling av voksne pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn
Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde til et legemiddel som er innført i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til bestilling for ID 2018_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Kombinasjonsbehandling til voksne pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft, og godkjente preparatomtaler.

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

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS. Dokumentasjonen består av en oppsummering av effekt- og sikkerhetsdata (BRF113928 studien), samt budsjettkonsekvenser ved å innføre kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar)/trametinib (Mekinist) til den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge. Det er ikke utført noen helseøkonomisk analyse i denne saken.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum 24.09.2018

Dabrafenib (Tafinlar) innføres ikke til kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. ID2016_083 (Sak 111-2018).

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 kreftformen for menn og kvinner i Norge, og er den kreftformen som tar flest liv i Norge. Det finnes to histologiske hovedtyper av lungekreft; ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC), og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC). De ikke-småcellete karsinomene utgjør ca. 80-85 % av all lungekreft, og kan videre deles inn i en rekke undertyper, f.eks. adenokarsinom, som er den vanligste typen og utgjør ca. 50-60 % av NSCLC. Dette er histologisk heterogene svulster som ofte vokser perifert i lungen og som metastaserer tidlig i sykdomsforløpet. Histologisk subklassifisering av NSCLC har betydning for valg av målrettet behandling.

Videre klassifiseres NSCLC ut ifra sykdomsutbredelse (stadium), fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom).

NSCLC er karakterisert av en rekke mutasjoner og genomforandringer, og mutasjoner er ofte årsaken til patogenesen ved NSCLC. For noen av mutasjonene finnes det godkjente målrettede behandlinger, mens andre mutasjoner predikerer dårlig prognose og responderer lite eller ikke på målrettet behandling. BRAF-mutasjoner er sjeldne (forekomst 2-3 %) og forekommer først og fremst ved adenokarsinom.

Alvorlighet og prognosetap

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

Pasientgrunnlag i Norge

Under 20 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling med kombinasjonen Tafinlar/Mekinist ved avansert NSCLC med en BRAF V600E/K-mutasjon hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis

Andelen pasienter med NSCLC som får kurativt rettet behandling øker, men fortsatt blir de fleste diagnostisert i et sykdomsstadium der kurativ behandling ikke er mulig. Strålebehandling og/eller medikamentell behandling er aktuelt for de fleste med ikke-kurerbar sykdom. Målsetningen med behandlingen kan være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende.

I henhold til det nasjonale handlingsprogrammet skal alle pasienter med NSCLC rutinemessig testes for uttrykk av proteinet PD-L1 i kreftcellene, for å finne hvilke pasienter som har best nytte av behandling med immunterapi (PD-1-/PD-L1-hemmere). Pasienter hvor ≥50 % av

tumorcellene uttrykker PD-L1 kan vurderes for immunterapi som monoterapi i førstelinje, mens øvrige pasienter vurderes for kombinasjonsbehandling med immunterapi gitt sammen med kjemoterapi.

Videre undersøkes det for mutasjoner i EGFR-, ALK- og ROS1-genene, og pasienter som har spesifikke forandringer i noen av disse genene, bør behandles med målrettet behandling (tyrosinkinasehemmere) i førstelinje. Pasienter med spesifikke forandringer i andre gener kan også i noen tilfeller få målrettet behandling. Det er kun kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar)/trametinib (Mekinist) som har markedsføringstillatelse til målrettet behandling av NSCLC-pasienter med BRAF (V600)- mutasjon uansett behandlingslinje (dvs. både i første og senere linjer), og førstelinjebehandling av kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar)/trametinib (Mekinist) er aktuell for denne metodevurderingen.

I klinisk praksis i dag vil BRAF-positive pasienter behandles som ikke-muterte NSCLC-pasienter, med (kjemo-)immunterapi i førstelinje. Immunterapi alene kan forsvares ved høyt PD-L1-uttrykk, da responsratene ser ut til å tilsvare de man ser ved ikke-mutert lungekreft. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling. Valg av andrelinjebehandling vil avhenge av mutasjonsstatus og tidligere gitt behandling. For noen pasienter vil ytterligere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt. Dersom kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar)/trametinib (Mekinist) blir innført, vil det være (kjemo-)immunterapi i førstelinje som vil bli fortrengt, eller alternativt forskjøvet et ledd bakover i behandlingssekvensen.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Trametinib (Mekinist) i kombinasjon med dabrafenib (Tafinlar) er indisert til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon (relevant for denne metodevurderingen).

Virkningsmekanisme

Dabrafenib (Tafinlar) er en RAF-kinase-hemmer. BRAF-mutasjoner er observert med høy frekvens ved spesifikke krefttyper. Den vanligst observerte BRAF-mutasjonen er V600E, som er ansvarlig for ca. 90 % av alle observerte BRAF-mutasjoner. Det er vist at dabrafenib hemmer BRAF-kinaser med aktiverende mutasjoner i flere ulike kodon 600-mutasjoner.

Trametinib (Mekinist) er en reversibel, høyselektiv, allosterisk hemmer av aktiveringen og virkningen av mitogenaktivert ekstracellulær signalregulert kinase 1 og 2 (MEK1 og MEK2). MEK-proteiner er komponenter i signalveien til ekstracellulær signalrelatert kinase (ERK). Trametinib hemmer BRAFs aktivering av MEK og hemmer MEK-kinaseaktiviteten. Trametinib (Mekinist) og dabrafenib (Tafinlar) hemmer dermed to kinaser i denne signalveien, MEK og RAF, og denne kombinasjonen fører dermed til en samtidig hemming av RAS/RAF/MEK/ERK signalveien, som er ansvarlig for tumorvekst og overlevelse.

Dosering

Anbefalt dose av dabrafenib (Tafinlar), i kombinasjon med trametinib (Mekinist), er 150 mg (to 75 mg kapsler) to ganger daglig (tilsvarer en daglig dose på 300 mg).
Anbefalt dose av trametinib (Mekinist) i kombinasjon med dabrafenib (Tafinlar), er 2 mg én gang daglig.

Bivirkninger

Sikkerheten av kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar)/trametinib (Mekinist)er undersøkt i den integrerte sikkerhetspopulasjonen av 1 076 pasienter med BRAF V600-mutert inoperabel eller metastaserende melanom (n=559), stadium III BRAF V600-mutert melanom etter fullstendig reseksjon (adjuvant behandling) (n=435) og avansert NSCLC (n=82), behandlet med 150 mg dabrafenib (Tafinlar) to ganger daglig og 2 mg trametinib (Mekinist) én gang daglig. De vanligste bivirkningene (forekomst ≥20 %) for kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar)/trametinib

(Mekinist) var pyreksi, fatigue, kvalme, frysninger, hodepine, diaré, oppkast, artralgi og utslett. For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen til henholdsvis Tafinlar og Mekinist.

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat
Effektdokumentasjonen for kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar)/trametinib (Mekinist) er basert på kohort C, i den én-armete, åpne, fase II-studien BRF113928, som inkluderte 36 pasienter. Primært effektendepunkt var total responsfrekvens (ORR).

Data tilgjengelig ved datakutt 28.04.2017 viste at:

- Etter median 15,9 måneders oppfølgingstid i studien var ORR 64 % (23 pasienter) (95 % KI: 46-79), med fullstendig respons hos 2 pasienter (6 %) og delvis respons hos 21 pasienter (58 %).
- I tillegg hadde 4 pasienter (11 %) stabil sykdom, noe som resulterte i at totalt 27 pasienter (75 %; 95 % KI: 58-88) ble vurdert å ha sykdomskontroll.
- Median responsvarighet (DoR) var 10,4 måneder (95 % KI: 8,3-17,9; 16 av 23 respondere [70 %] progrediert eller døde)
- Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 10,9 måneder (95 % KI: 7,0-16,6; 24 av totalt 36 pasienter [67 %] progrediert eller døde).
- Median totaloverlevelse (OS) var 24,6 måneder (95 % KI: 12,3 – ikke estimerbar)

Sannsynligheten for 2-års OS ble estimert til 51 % (95 % KI: 33-67).

Ved det siste analysetidspunktet i BRF113928-studien (datakutt 24.02.2021) hadde pasientene en oppfølgingstid i studien på minimum 5 år (fra tidspunktet for inklusjon i studien), med en median oppfølgingstid på 16,3 måneder [intervall: 0,4-80] i kohort C. Det er ingen endringer i effektdata for ORR ved dette siste analysetidspunktet sammenliknet med det forrige analysetidspunktet.

- Median DoR var nå 10,2 måneder (95 % KI: 8,3-15,2)
- Median PFS var 10,8 måneder (95 % KI: 7,0-14,5)
- Estimert median OS var 17,3 måneder (95 % KI: 12,3 – 40,2)

Det er viktig å merke seg at ved dette siste analysetidspunktet var det kun én pasient i kohort C som fortsatt fikk behandling med kombinasjonen.

Legemiddelverkets vurdering
Effekt og sikkerhet av kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar) /trametinib (Mekinist) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet NSCLC ble undersøkt i BRF113928-studien, der kohort C i studien er relevant for denne metodevurderingen. Klinisk effekt er vurdert av de europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) til å være etablert, men ettersom BRF113928-studien er én-armet er det ingen sammenlikning mot annen behandling.

Det bemerkes at svært få pasienter oppnådde fullstendig respons (n=2), noen flere hadde delvis respons (n=21). Det primære effektendepunktet (ORR) er et intermediært utfallsmål, og i tillegg er størrelsen på kohort C i studien svært liten (n=36). Studiens design og den svært begrensede pasientpopulasjonen gjør at det er knyttet stor usikkerhet til de ulike effektstørrelsene (ORR, DoR, PFS og OS) for kombinasjonen.

Tilgjengelige data tyder på at:

- BRAF-mutasjon er en prognostisk faktor
- Effekten på ORR og PFS anses for dokumentert
- OS-gevinsten er marginal, men ingen negativ effekt på OS er vist
- Eksisterende data gir ikke grunnlag for å sammenlikne effekten av OS og PFS med annen tilgjengelig behandling, som f.eks. (kjemo-)immunterapi.

Det er ikke utført kontrollerte fase 3-studier med kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar) /trametinib (Mekinist) ved avansert NSCLC.

Helseøkonomi
Det foreligger ikke dokumentasjon på relativ effekt, og Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet.

Pristilbud
Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Novartis 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.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom det besluttes at kombinasjonsbehandling med dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) kan innføres for pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft på møte i Beslutningsforum 22.05.2022, kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart. Det er ingen andre innførte BRAF-hemmer for lungekreft.

Informasjon om refusjon i andre land
- Sverige: Ikke vurdert.
- Danmark: Ikke vurdert.
- Skottland (SMC): Ikke vurdert.
- England (NICE/NHS): Ikke vurdert.

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport **metodevurderingen**

NYE METODER

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

Kopi:
Fagdirektørsekretariatet v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Oslo, 05.05.2023

Sak til beslutning: ID2018_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_041 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med avansert ikke-småcellet lungekreft med en BRAF V600-mutasjon*.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.05.2023 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

ID2018_041: Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) – i kombinasjon til behandling av voksne pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.02.218
Oppdrag gitt av Bestillerforum	11.06.2018
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	29.03.2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	17.06.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.12.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	31.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	477 dager hvorav 307 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	11.04.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.04.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	18.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	21.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	11 dager hvorav 8 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	27.04.2023
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	04.05.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 21. April 2023

ID2018_041: Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) - Kombinasjonsbehandling til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 11.04.2023 der legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) til pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft.

Kombinasjonen dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) har tidligere vært vurdert og besluttet ikke innført som andrelinje behandling til denne pasientgruppen av Beslutningsforum i møte 24.09.2018. Førstelinjebehandling er nå aktuell for innføring.

Det er per i dag ingen godkjente BRAF-hemmere innført for lungekreft. I klinisk praksis i dag behandles derfor BRAF-muterte pasienter som ikke-muterte NSCLC-pasienter, med (kjemo-) immunterapi i førstelinje (og docetaksel i andrelinje).

Legemiddelverket estimerer at under 20 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling. Testing etter BRAF(V600E/K) er etablert for NSCLC pasienter på de fleste norske sykehus via genpanel testing.

Effektdokumentasjonen for kombinasjonen Tafinlar/Mekinist er basert på kohort C i den én-armete, åpne, fase II-studien BRF113928, som inkluderte 36 pasienter.

Kombinasjonen Tafinlar og Mekinist er tidligere innført for malignt melanom (26.08.2019)

Pristilbud

Novartis har 18.04.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
409732	Tafinlar kaps 50mg	11 107 NOK	[redacted]
589153	Tafinlar kaps 50mg	46 302 NOK	
79519	Tafinlar kaps 75mg	16 596 NOK	
459037	Tafinlar kaps 75mg	69 387 NOK	
374194	Mekinist tab 0,5mg	30 941 NOK	

178273	Mekinist tab 2mg	98 752 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en total årskostnad for kombinasjonsbehandlingen på ca. [redacted] og 2 050 000 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 150 mg to ganger daglig for Tafinlar og 2 mg en gang daglig for Mekinist i henhold til SPC. Månedskostnaden for kombinasjonsbehandlingen er om lag [redacted]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet. Det foreligger derfor ikke dokumentasjon på relativ effekt.

Legemiddelverket mener at relevant komparator vil være (kjemo-)immunterapi i førstelinje. Månedskostnad for kombinasjonsbehandlingen og aktuelle komparatorer.

Legemiddel	Månedskostnad (RHF-AUP inkl. mva.)
Kombinasjonsbehandling med Tafinlar og Mekinist	[redacted]
SUM månedskostnad immunokjemoterapi kombinasjon	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser.

Dersom vi legger til grunn at en innføring av kombinasjonsbehandling ikke påvirker behandling i senere linjer så blir budsjettkonsekvens om lag [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom det besluttes at kombinasjonsbehandling med Tafinlar og Mekinist kan innføres for pasienter med BRAF (V600E/K)-mutasjoner med tidligere ubehandlet ikke-småcellet lungekreft på møte i Beslutningsforum 22.05.2022, kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart.

Det er ingen andre innførte BRAF-hemmer for lungekreft.

Informasjon om refusjon av kombinasjonsbehandling med Tafinlar og Mekinist i andre land

Sverige: Ikke vurdert.

Danmark: ikke vurdert.

Skottland (SMC): Ikke vurdert.

England (NICE/NHS): Ikke vurdert.

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke estimert relativ effekt eller kostnadseffektivitet for kombinasjonsbehandling med Tafinlar og Mekinist for BRAFV600 muterte pasienter med NSCLC. Med tilbudt pris er årskostnaden for kombinasjonsbehandlingen [redacted] per pasient.

Asbjørn Mack Live Fagereng
Fagsjef Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	11.04.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.04.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	18.04.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	21.04.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	11 dager hvorav 8 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 060 – 2023 ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)

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_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED).*

<u>Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:</u>
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. Durvalumab (Imfinzi) innføres ikke i kombinasjon med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)

2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED).*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)

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.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at durvalumab (Imfinzi) ikke innføres i kombinasjon med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)

Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet

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
Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde til et legemiddel som er innført i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket har gjennomført en forenklet vurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet for ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjonsbehandling med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED), og godkjent preparatomtale.

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

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum
Durvalumab (Imfinzi) er allerede innført i Nye metoder til:

- behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1I≥ 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon ID2018_022. (Sak 112-2019)

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

Om sykdommen
Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen for menn og kvinner i Norge, og er den kreftformen som tar flest liv i Norge. Det finnes to histologiske hovedtyper av lungekreft; ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC), og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC). SCLC utgjør omtrent 15 % av alle lungekrefttilfellene i Norge. SCLC anses å være mer aggressiv enn NSCLC basert på en stor tendens til tidlig spredning (metastasering) til andre organer, blant annet til hjernen. SCLC presenterer seg langt oftere med spredning på diagnosetidspunktet enn annen lungekreft, og må derfor oppfattes som systemisk uavhengig av stadium ved diagnose. Utbredt sykdom omfatter metastaserende sykdom med spredning utenfor den ene siden av brystet (hemitoraks), pleuraeffusjon (ansamling av væske i lungesekken) med maligne celler og/eller fjernmetastaser. Ved diagnosetidspunkt for SCLC har cirka 65 % av pasientene utbredt sykdom. Behandlingsmålet ved utbredt sykdom kan være livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Prognosen for disse pasientene er svært dårlig med 2-års overlevelsesrate på 10 %. Langtidsoverlevelse er sjelden.

Alvorlighet og prognosetap: Det er ikke beregnet alvorlighet og prognosetap

Pasientgrunnlag i Norge: I en tidligere metodevurdering (ID2019_044) av Atezolizumab (Tecentriq) angis at i overkant av 300 nye pasienter blir diagnostisert med ES-SCLC årlig, og at ca. 250 pasienter årlig vil være aktuelle for førstelinjebehandling.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Ved ES-SCLC gis kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi uten konkomitant radioterapi. Atezolizumab (Tecentriq) er innført til behandling i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC); NyeMetoder (ID2019_044).

I åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi er atezolizumab (Tecentriq) og durvalumab (Imfinzi) vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenlignet med hverandre for SCLC.

Behandling med aktuelt legemiddel
Aktuell indikasjon
Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Virkningsmekanisme
Durvalumab (Imfinzi) er et monoklonalt antistoff som er en PD-L1 hemmer: Binder til programmert celledød-ligand-1 på tumorceller og assosierte immunceller i tumor mikromiljø. Dette fører til blokkering av interaksjon mellom PD-L1 og PD-1/ CD80 (B7.1), noe som fører til forsterket antitumor-immunrespons og økt T-celleaktivering.

Dosering
Durvalumab (Imfinzi) gis som i.v. infusjon over 1 time. Anbefalt dosering ved ES-SCLC er 1500 mg i kombinasjon med kjemoterapi hver 3. uke i 4 sykluser, etterfulgt av 1500 mg hver 4. uke som

monoterapi inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Vektbasert dosering for pasienter under 30 kg.

Bivirkninger

De hyppigste (> 20 %) bivirkningene når durvalumab (Imfinzi) ble gitt i kombinasjon med kjemoterapi, etterfulgt av monoterapi hver 4. uke (n=265), var nøytropeni (48,7 %), anemi (38,5 %), kvalme (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopesi (31,3 %), trombocytopeni (21,1 %) og leukopeni (20,0 %).

Grad 3-4 bivirkninger med forekomst over 5% var nøytropeni (24%), anemi (9%) trombocytopeni (6%), leukopeni (6%), nedsatt antall nøytrofiler (6%), febril nøytropeni (5%). Immunmedierte bivirkninger forekommer med durvalumab.

For mer detaljert informasjon se preparatomtalen for Durvalumab (Imfinzi).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat

Effekt og sikkerhet av durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin **(D + EP)** ved behandlingsnaiv ES-SCLC, ble evaluert i en randomisert, multisenter, åpen, fase 3 studie (CASPIAN). Studien var også utformet for å evaluere effekten av durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med tremelimumab og etoposid samt enten karboplatin eller cisplatin **(D+ T+EP).**

En uavhengig interimanalyse av total overlevelse (OS) viste statistisk signifikans for **D+EP** vs. **EP**, som tillot avblinding av disse to armene. Studien fortsetter imidlertid blindet for armen **D+T+EP**, som vil analyseres senere. I armene **D + EP** eller **EP** (kontrollgruppen) ble 537 pasienter som var egnet for platinabasert kjemoterapi i 1.linje for ES-SCLC med kroppsvekt over 30 kg og ECOG funksjonsstatus 0 eller 1 med forventet levetid på minst 12 uker randomisert 1:1 til å motta behandling med **D + EP** eller **EP**.

Studien ekskluderte blant annet pasienter som tidligere har fått strålebehandling mot brystet og pasienter med autoimmune sykdommer inkludert paraneoplastisk syndrom (PNS). Median oppfølgingstid i den planlagte oppfølgingsanalysen var 25,1 måneder. Resultater fra denne analysen er gjengitt i tabellen nedenfor:

	Arm 2: IMFINZI + etoposid og enten karboplatin eller cisplatin (n=268)	Arm 3: etoposid + enten karboplatin eller cisplatin (n=269)
OS		
Antall dødsfall (%)	210 (78,4)	231 (85,9)
Median OS (måneder) (95 % KI)	12,9 (11,3, 14,7)	10,5 (9,3, 11,2)
HR (95 % KI)[b]	0,75 (0,625, 0,910)	
p-verdi[c]	0,0032	
OS ved 18 måneder (%) (95 % KI)	32,0 (26,5, 37,7)	24,8 (19,7, 30,1)
PFS		
Antall hendelser (%)	234 (87,3)	236 (87,7)
Median PFS (måneder) (95 % KI)	5,1 (4,7, 6,2)	5,4 (4,8, 6,2)
HR (95 % KI)[b]	0,80 (0,665, 0,959)	
PFS ved 6 måneder (%) (95 % KI)	45,4 (39,3, 51,3)	45,8 (39,5, 51,9)
PFS ved 12 måneder (%) (95 % KI)	17,9 (13,5, 22,8)	5,3 (2,9, 8,8)
ORR n (%) (95 % KI)[d]	182 (67,9) (62,0, 73,5)	156 (58,0) (51,8, 64,0)
Fullstendig respons n (%)	7 (2,6)	2 (0,7)
Delvis respons n (%)	175 (65,3)	154 (57,2)
Median DoR (måneder) (95 % KI)[d,e]	5,1 (4,9, 5,3)	5,1 (4,8, 5,3)

[a] Oppfølgingsanalyser av OS, PFS, ORR og DoR ved data-cut-off 27. januar 2020.
[b] Analysen ble utført ved bruk av en stratifisert log-rank-test, justert for planlagt platinabehandling i syklus 1 (karboplatin eller cisplatin), og ved bruk av tilnærmingen med rank-tester for sammenheng.
[c] Ved interimanalysen (data-cut-off 11. mars 2019) var p-verdien for OS 0,0047, som oppfylte grensen for å erklære statistisk signifikans på 0,0178 for en 4 % total 2-siders alfa, basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets, med en O'Brien-Fleming-type grense med det faktiske antallet observerte hendelser.
[d] Bekreftet objektiv respons.
[e] Post-hoc-analyse.

Forbedringene av total overlevelse **(OS)** i favør av pasienter som fikk **D+EP** durvalumab (Imfinzi) + etoposid + platina sammenlignet med de som fikk **EP** etoposid + platina alene, var konsistent observert på tvers av de forhåndsdefinerte undergruppene basert på demografi, geografisk region, bruk av karboplatin eller cisplatin og sykdomskarakteristika.

Merk: Det pågår en norsk forskerinitiert studie (TRIPLEX; NCT05223647) for å undersøke mereffekten av å tillegge stråling mot thorax til D + EP (altså R + D + EP), sammenlignet med D+EP. De første resultatene fra TRIPLEX-studien forventes å foreligge i 2026, og kan komme til å påvirke norsk behandlingspraksis for ES-SCLC.

Helseøkonomi

I åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi er atezolizumab (Tecentriq) og durvalumab (Imfinzi) vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenlignet med hverandre for ES-SCLC.

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Astra Zeneca 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.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvens. For atezolizumab (Tecentriq) til samme indikasjon har SLV anslått 250 pasienter/år.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom durvalumab (Imfinzi) blir godkjent for innføring av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart

Oppsummering
Legemiddelverket har ikke estimert relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av durvalumab (imfiniz) til SCLC. Med tilbudt pris er årskostnaden for durvalumab (Imfinzi) [redacted] per pasient.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ikke vurdert
- Danmark: ikke vurdert
- Skottland (SMC): The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland[1].
- England (NICE/NHS): NICE is unable to make a recommendation on durvalumab (Imfinzi) in combination for untreated extensive-stage small-cell lung cancer in adults because AstraZeneca withdrew its evidence submission[2].

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport **Legemiddelverkets notat**

NYE METODER

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

Kopi:
Fagdirektørsekretariatet v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Oslo, 05.05.2023

Sak til beslutning: ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.05.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etopsid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.02.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	Opprinnelig: 30.03.2020 Endret oppdrag: 18.10.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	MT legemiddel: 21.09.2018 Aktuell indikasjon: 27.08.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	N.A
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	N.A
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	30.11.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	06.12.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.12.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	20.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	25.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	141 dager hvorav 135 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	27.04.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 25. April 2023

ID2020_010: Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering av Legemiddelverket datert 30.11.2022 i henhold til bestilling ID2020_010. Legemiddelverket har oppsummert (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

I åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi er atezolizumab (Tecentriq) og durvalumab (Imfinzi) vurdert som tilstrekkelig likeverdige til å bli sammenlignet med hverandre for SCLC.

Atezolizumab (Tecentriq) er innført til indikasjonen i en pris-volum-avtale. Sykehusinnkjøp har tilbudt Astra Zeneca tilsvarende betingelser (se fagdirektørnotat datert 11.01.2023). [redacted]

Durvalumab (Imfinzi) er tidligere innført til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1I≥ 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

Pristilbud

Astra Zeneca har 20.04.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser for Imfinzi:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
502157	2.4 ml hetteglass (50 mg/ml)	8 270 NOK	[redacted]
059211	10 ml hetteglass (50 mg/ml)	33 794 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 423 000 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1500 mg hver 3. uke i 4 sykluser deretter 1500 mg hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imfinzi er om lag [redacted]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadseffektivitet for durvalumab (Imfinzi).

Månedskostnad for durvalumab (Imfinzi) og atezolizumab (Tecentriq):

Legemiddel	Månedskostnad (RHF-AUP inkl. mva)
Atezolizumab (Tecentriq)	[redacted]
Durvalumab (Imfinzi)	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvens. For Tecentriq til samme indikasjon har SLV anslått 250 pasienter/år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom durvalumab (Imfinzi) blir godkjent for innføring av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk umiddelbart.

Informasjon om refusjon av durvalumab (Imfinzi) i andre land

Sverige: ikke vurdert

Danmark: ikke vurdert

Skottland (SMC): The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland[1].

England (NICE/NHS): NICE is unable to make a recommendation on durvalumab (Imfinzi) in combination for untreated extensive-stage small-cell lung cancer in adults because AstraZeneca withdrew its evidence submission[2].

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke estimert relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av durvalumab (imfiniz) til SCLC. Med tilbudt pris er årskostnaden for durvalumab (Imfinzi) [redacted] per pasient.

[1] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-nonsub-smc2434/
[2] https://www.nice.org.uk/guidance/ta662

Asbjørn Mack
Fagsjef

Live Fagereng
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	06.12.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	07.12.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.04.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	25.04.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	141 dager hvorav 135 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 061 – 2023 ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET- (REarranged during Transfection) fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer – 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_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av voksne pasienter med avansert RET- (REarranged during Transfection) fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer - 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. Pralsetinib (Gavreto) innføres til behandling av voksne pasienter med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer.

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 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

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

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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- (REarranged during Transfection) fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere har blitt behandlet med en RET-hemmer - revurdering

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.

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

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn
Dette er en vurdering av mulighet for midlertidig innføring og nytt pristilbud.

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har fått i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte,

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

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.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum 12.12. 2022 (Sak 163-2022)

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.

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 (Gavreto). 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 (Gavreto) 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 estimater og klinisk erfaring antyder at andelen RET-positive 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 i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, sist oppdatert i januar 2023. 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 plateepitelkarsinomgruppen 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 docetaksel i 2./3. linje. I norsk klinisk praksis er pralsetinib (Gavreto) mest aktuelt som 1. linjebehandling.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Pralsetinib (Gavreto) 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 (Gavreto) 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 (Gavreto) 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 (Gavreto) var anemi, forhøyet aspartatamino-transferase, nøytropeni, forstoppelse, muskel-skjelettsmerter, fatigue, leukopeni, forhøyet alaninamino-transferase og hypertensjon. De vanligste alvorlige bivirkningene

observert med pralsetinib (Gavreto) er pneumoni, pneumonitt og anemi. Dosereduksjon grunnet bivirkninger forekom hos 42 % av pasienter behandlet med pralsetinib (Gavreto). Permanent seponering på grunn av bivirkninger forekom hos 8,1 % av pasienter behandlet med pralsetinib (Gavreto). De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering var pneumoni og pneumonitt (2 % for hver). For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for pralsetinib (Gavreto).

Effektdokumentasjon

Effekten av pralsetinib (Gavreto) ble vurdert i en fase 1 og 2, multisenter, åpen, enarmet klinisk studie (ARROW) der pasientene fikk behandling med pralsetinib (Gavreto) 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 (Gavreto), med klinisk betydningsfull responsvarighet. Det er imidlertid usikkerhet knyttet til i hvilken grad responsratene observert med pralsetinib (Gavreto) 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 (Gavreto) 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 pralsetinib (Gavreto) sammenliknet med annen behandling, og følgelig gir denne studien alene ikke grunnlag for å evaluere kostnads-effektiviteten til pralsetinib (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 effektestimatene 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. Dokumentasjons-

grunnlaget tillater derfor ikke beregning av troverdige estimater av relativ effekt av standardbehandling sammenlignet med pralsetinib (Gavreto). Legemiddelverket kan dermed ikke estimere kostnadseffektiviteten av pralsetinib (Gavreto) sammenlignet 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 pralsetinib (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 (Gavreto) i førstelinje ved avansert RET-fusjonspositiv NSCLC.

Pralsetinib (Gavreto) 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
Det vises til forenklet metodevurderingsrapport datert 29.9.2022, tidligere prisnotat datert 8.11.2022 og beslutning i beslutningsforum 12.12.2022. Legemiddelverket mener at den mest relevante komparator i første linje er pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin, og enten docetaksel eller pemetreksed + karboplatin i andre linje.

Midlertidig innføring: Det vises til konseptgodkjenning fra fagdirektørene for midlertidig innføring av pralsetinib (Gavreto) datert 11.01.2023. På bakgrunn av at pralsetinib (Gavreto) har betinget markedsføringstillatelse så har Sykehusinnkjøp og Roche hatt en dialog om mulighet for midlertidig innføring av pralsetinib (Gavreto), men det er ikke lykkes å komme til enighet om betingelsene for en slik avtale. [redacted]

RET-hemmere: Det er per i dag ikke innført noen RET-hemmere for ikke-småcellet lungekreft eller andre indikasjoner.

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Roche 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.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom det besluttes at pralsetinib (Gavreto) kan innføres til RET-fusjonspositiv NSCLC på møte i Beslutningsforum 22.05.2022, kan legemiddelet tas i bruk i fra 1.7.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Pralsetinib (Gavreto) og selperkatinib (Retsevmo) er regnet som sammenlignbare i 2207 anbudet for den aktuelle indikasjonen, men hverken Pralsetinib (Gavreto) eller selperkatinib (Retsevmo) er blitt innført [redacted]

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

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Pralsetinib (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.
- Danmark: Delvist anbefalet: Medicinrådet anbefaler pralsetinib til voksne patienter med rearranged during transfection (RET)-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter svigt af behandling med platinbaseret kemoterapi. Anbefalingen gælder for patienter, som er i god almentilstand (performancestatus 0-1).
- Skottland (SMC): Innført.
- 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.»

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

Lenke til rapport ID2020_108_Pralsetinib_Gavreto__RET-fusjons+_NSCLC_subgruppe_-_Hurtig metodevurdering - offentlig versjon.pdf (nyemetoder.no)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

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 - revurdering

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
Sykehusinnkjøp mottatt beslutning fra Beslutningsforum	12.12.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.12.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	14.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	25.04.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	135 dager hvorav 105 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	26.04.2022
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 25. April 2023

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 forenklet metodevurderingsrapport datert 29.9.2022, tidligere prisnotat datert 8.11.2022 og beslutning i beslutningsforum 12.12.2022.

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 og i senere behandlingslinjer. Markedsføringstillatelsen er basert på en åpen, enarmet, fase I/II studie (ARROW). Det er estimert at om lag 20 pasienter er aktuelle for behandling med Gavreto (pralsetinib) i 1. linje hvert år i Norge.

Legemiddelverket mener at den mest relevante komparator i første linje er pembrolizumab + pemetreksed + karboplatin, og enten docetaksel eller pemetreksed + karboplatin i andre linje.

Midlertidig innføring: Det vises til konseptgodkjenning fra fagdirektørene for midlertidig innføring av Gavreto datert 11.01.2023. På bakgrunn av at Gavreto har betinget markedsføringstillatelse så har Sykehusinnkjøp og Roche hatt en dialog om mulighet for midlertidig innføring av Gavreto, men det er ikke lykkes å komme til enighet om betingelsene for en slik avtale. [redacted]

RET-hemmere: Det er per i dag ikke innført noen RET-hemmere for ikke-småcellet lungekreft eller andre indikasjoner.

Pristilbud

Roche har 14.4.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	RHF-AUP
518562	Gavreto kapsler 100 mg, 60 stk	52 881 NOK	[redacted]
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 RHF-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]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet.

Månedskostnad for Gavreto (pralsetinib) og relevante komparatorer:

Legemiddel	Månedskostnad (RHF-AUP inkl. mva.)
Gavreto (pralsetinib)	[redacted]
SUM månedskostnad immunokjemoterapi kombinasjon[1]	
Docetaksel	

Til orientering ble Retsevmo (selperkatinib) besluttet ikke innført av Beslutningsforum 29.8.2022 som 2. linjes behandling for RET fusjonspostive NSCLC pasienter med en månedskostnad på [redacted]. Gavreto (pralsetinib) ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum 12.12.2022 med en månedskostnad på ca [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
Tilbudt pris mottatt 14.04.2023 inkl. mva.	[redacted]

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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom det besluttes at Gavreto (pralsetinib) kan innføres til RET-fusjonspositiv NSCLC på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk i fra 1.7.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

[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

Gavreto (pralsetinib) og Retsevmo (selperkatinib) er regnet som sammenlignbare i 2207 anbudet for den aktuelle indikasjonen, men hverken Gavreto eller Retsevmo er blitt innført [redacted]

Informasjon om refusjon av pralsetinib (Gavreto) 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: Delvist anbefalet[3]: Medicinrådet anbefaler pralsetinib til voksne patienter med rearranged during transfection (RET)-fusionspositiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter svigt af behandling med platinbaseret kemoterapi. Anbefalingen gælder for patienter, som er i god almentilstand (performancestatus 0-1).

Skottland (SMC): Innført[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 Beslutning fra Beslutningsforum	12.12.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.12.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.04.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	25.04.2022	

[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

Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	135 dager hvorav 105 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 062 – 2023 ID2021_021 Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2021_021 Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne.*

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. Pitolisant (Wakix) innføres til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_021 Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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_021 Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne

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.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at pitolisant (Wakix) innføres til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn
Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering i henhold til bestilling, og vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet for ID2021_021 pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne, og godkjent preparatomtale.

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

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AOP Orphan.

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

Narkolepsi er en nevrologisk søvnsykdom. Alle med narkolepsi har ekstrem søvnighet på dagtid, og om lag 70 % har også katapleksi, som er kortvarige anfall med muskelsvakhet, eller paralyse uten at man mister bevisstheten. Hvor sterke symptomene er og hvor mye det påvirker hverdagen, varierer fra person til person. Hos noen kan sykdommen gi alvorlig funksjonssvikt og store utfordringer i hverdagen. Sykdommen er kronisk og livslang og starter oftest ved alder 15 til 25 år.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen, og har derfor ikke beregnet alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 500 pasienter med narkolepsi kan være aktuelle for behandling med pitolisant (Wakix) i løpet av de neste fem årene i Norge, men antallet er usikkert.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke noen nasjonal faglig retningslinje for behandling av narkolepsi i regi av Helsedirektoratet. I Norsk Elektronisk Legehåndbok (NevroNEL) er det satt opp en behandlingsalgoritme for medikamentell behandling av narkolepsi (sist revidert juli 2021), basert på europeiske retningslinjer fra 2021. Nasjonalt kompetansesenter for nevroutviklingsforstyrrelser og hypersomnier (NevSom), gir også råd om behandling med legemidler ved narkolepsi (sist oppdatert juni 2022).

Nær sagt alle med narkolepsi trenger behandling med legemidler, ofte kombinasjonsbehandling. De ulike symptomene behandles med ulike legemidler. Sentralstimulerende legemidler som modafinil og metylfenidat brukes for å redusere søvnighet på dagtid. Natriumoksybat demper aktiviteten i sentralnervesystemet, og kan redusere både søvnighet på dagtid og katapleksi. Antidepressiva brukes for å forebygge katapleksianfall.

Modafinil og natriumoksybat har vært i bruk i Norge i flere år, og pasienter har fått dekket disse legemidlene via ordningen med individuell stønad på blå resept før finansieringsansvaret ble overført til helseforetakene fra februar 2021. Det er generisk konkurranse for både modafinil og natriumoksybat. Begge legemidlene er innført til bruk ved narkolepsi i Nye metoder (ID2022_092 og ID2022_093). Komparatorer i metodevurderingen er modafinil for gruppen med søvnighet som hovedsymptom/eneste symptom, og natriumoksybat for gruppen med katapleksi i tillegg.

Behandling med aktuelt legemiddel

Pitolisant (Wakix) er aktuell både for pasienter med søvnighet som hovedsymptom/eneste symptom og for pasienter med katapleksi i tillegg.

<u>Indikasjon</u>

Voksne: behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi.

<u>Virkningsmekanisme</u>

Pitolisant (Wakix) er en histamin H3-reseptorantagonist/invers agonist, som blokkerer histamin-autoreseptorene og derved øker aktiviteten av histaminerge nevroner i hjernen, et viktig aktiveringssystem med omfattende projeksjoner i hele hjernen. Pitolisant (Wakix) modulerer også ulike nevrotransmittersystemer og øker frigjøringen av acetylkolin, noradrenalin og dopamin i hjernen. Dette stimulerer årvåkenhet.

Dosering
Pitolisant (Wakix) skal brukes med lavest mulig effektiv dose, avhengig av responsen og toleransen hos den enkelte pasient, i samsvar med en opptitreringsplan, uten å overskride dosen på 36 mg/dag. Ettersom data for langtidseffekt er begrenset, skal behandlingens kontinuerlige effekt regelmessig vurderes av legen.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene som er rapportert med pitolisant (Wakix) (forekommer hos inntil 1 av 10 personer) er søvnløshet, hodepine, kvalme, angst, irritabilitet, svimmelhet, depresjon, skjelvinger, søvnforstyrrelser, tretthet, oppkast, vertigo og dyspepsi. Alvorlige, men sjeldne, bivirkninger er unormalt vekttap og spontanabort. For mer informasjon, se preparatomtalen til Wakix.

Effektdokumentasjon
Effekten av pitolisant (Wakix) hos voksne pasienter med narkolepsi med eller uten katapleksi, er studert i en randomisert, dobbeltblindet studie (HARMONY I). Studien inkluderte 95 pasienter, som ble randomisert (1:1:1) til behandling med pitolisant, modafinil eller placebo i 8 uker. I studien var det tillatt å fortsette med legemidler mot katapleksi, men ikke sentralstimulerende legemidler. Primært utfallsmål var ESS-skår (Epworth Sleepiness scale), et subjektivt mål på dagsøvnighet.

- Resultatene fra HARMONY I viser at pitolisant (Wakix) gir en statistisk signifikant og klinisk relevant forbedring i ESS-skår sammenlignet med placebo. Justert for baseline, var gjennomsnittlig forskjell -3,0 poeng (95 % KI -5,6 til -0,4, p=0,024) til fordel for pitolisant (Wakix).
- Det ble ikke vist statistisk signifikant forskjell mellom pitolisant (Wakix) og modafinil i forbedring av ESS-skår. Justert for baseline, var gjennomsnittlig forskjell 0,12 poeng (95 % KI -2,5 til 2,7, p=0,173) for pitolisant (Wakix) sammenlignet med modafinil. Non-inferiority, det vil si om pitolisant «ikke er dårligere enn» modafinil, ble imidlertid ikke vist siden forskjellen var utenfor den prespesifiserte non-inferiority marginen på 2 poeng.

Basert på studiedata, og innspill fra medisinske fageksperter med erfaring med pitolisant (Wakix) og modafinil i klinisk praksis, vurderer Legemiddelverket likevel at det er rimelig å anta at pitolisant og modafinil har omtrent sammenlignbar effekt på dagsøvnighet.

Effekten av pitolisant (Wakix) hos voksne pasienter med narkolepsi med høy katapleksifrekvens (> 3/uke), er studert i en randomisert, dobbeltblindet studie (HARMONY CTP). Studien inkluderte 106 voksne pasienter som ble randomisert (1:1) til behandling med pitolisant (Wakix) eller placebo i 7 uker. I studien var det tillatt å fortsette med legemidler mot katapleksi, men ikke med sentralstimulerende legemidler. Primært utfallsmål var ukentlig katapleksirate (WCR, Weekly Rate of Cataplexi episodes).

- Resultatene fra HARMONY CTP viser at pitolisant (Wakix) gir en statistisk signifikant reduksjon i katapleksirate sammenlignet med placebo. Gjennomsnittlig WCR ble redusert med 75 % (fra 9,15 til 2,27 anfall per uke) i pitolisantgruppen og med 38 % (fra 7,31 til 4,52 anfall per uke) i placebogruppen.

Kliniske studier som sammenligner pitolisant (Wakix) og natriumoksybat:
Det finnes ikke kliniske studier som sammenligner pitolisant (Wakix) og natriumoksybat. Relativ effekt av pitolisant (Wakix) vs. natriumoksybat i innsendt dokumentasjon fra AOP Orphan er derfor basert på indirekte sammenligninger (ITC). På grunn av viktige forskjeller mellom studiene som sammenlignes, har Legemiddelverket ikke akseptert ITC-ene. Basert på studiedata, og innspill fra medisinske fageksperter om erfaringen med pitolisant (Wakix) og natriumoksybat i klinisk praksis, vurderer Legemiddelverket at det ikke er vist at pitolisant har en mereffekt sammenlignet med natriumoksybat på dagsøvnighet og katapleksi.

Legemiddelverkets vurdering
De kliniske studiene viser at pitolisant (Wakix) reduserer dagsøvnighet og antall katapleksianfall sammenlignet med placebo. Narkolepsi er en kronisk og livslang sykdom og pitolisant (Wakix) er beregnet for langvarig behandling. Viktige svakheter ved den kliniske dokumentasjonen er derfor svært kort studievarighet (8 uker) og få pasienter i studiene (31 pasienter i HARMONY I og 54 pasienter i HARMONY CTP ble behandlet med pitolisant (Wakix)).

Det er nå noen års erfaring med bruk av pitolisant (Wakix) i klinisk praksis, både i Norge og globalt, og de medisinske fagekspertene i denne metodevurderingen har erfaring med å behandle egne pasienter med pitolisant (Wakix). Erfaringen til fagekspertene er at når man først har funnet dosering og legemiddelkombinasjon som fungerer for pasienten, så vil effekten vare over lang tid. Legemiddelverket vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av pitolisant (Wakix) sammenlignet med henholdsvis modafinil og natriumoksybat. Dette er basert på tilgjengelige studiedata og innspill fra medisinske fageksperter. Fagekspertene understreker at legemidlene har andre forskjeller som påvirker valg av behandling til den enkelte pasient. Eksempelvis har natriumoksybat spesielle risikoer for bivirkninger.

Helseøkonomi
AOP Orphan har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner pitolisant (Wakix) med natriumoksybat, og har lagt til grunn en mereffekt av pitolisant (Wakix) sammenlignet med natriumoksybat på ESS-skår og katapleksirate basert på indirekte sammenligninger, ITC-er. Legemiddelverket vurderer at det ikke er vist mereffekt av pitolisant sammenlignet med natriumoksybat, og har derfor ikke vurdert innsendt analyse fra AOP Orphan.

Kostnadseffektivitet
Det er ikke dokumentert mereffekt av pitolisant (Wakix) sammenlignet med modafinil og natriumoksybat. Legemiddelkostnader for behandling med de aktuelle preparatene er vist under. Legemiddelverket mener at modafinil er relevant komparator for pasienter med dagsøvnighet som hovedsymptom/eneste symptom, og natriumoksybat er relevant komparator for pasienter med katapleksi i tillegg. AOP Orphan har levert et pristilbud på pitolisant (Wakix) til anbudet for sjeldne sykdommer (LIS 2399g) med oppstart 01.05.2023.

Pristilbudet
Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør AOP Orphan 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.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom pitolisant (Wakix) blir innført i Beslutningsforum på møte 22.05.2023, kan behandlingen tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oppsummering
Legemiddelverket har vurdert at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av pitolisant (Wakix) sammenlignet med henholdsvis modafinil og natriumoksybat. Kliniske eksperter understreker at legemidlene har andre forskjeller som påvirker valg av behandling til den enkelte pasient. Legemiddelkostnadene ved behandling med pitolisant (Wakix) er [redacted] enn legemiddelkostnadene ved behandling med modafinil og natriumoksybat.

Informasjon om refusjon i andre land
- **Sverige:** September 2020, ikke innført. https://www.tlv.se/beslut/beslut lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2020-09-25-wakix-ingar-inte-i-hogkostnadsskyddet.html
- **Danmark:** Ingen tilgjengelig informasjon

- **Skottland (SMC):** Februar 2017, ikke innført. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pitolisant-wakix-nonsubmission-122917/
- **England (NICE/NHS):** Ingen tilgjengelig informasjon vedrørende beslutning om bruk av Wakix i England. I 2017 publiserte NICE en rapport om effekten av Wakix på narkolepsi med narkolepsi med eller uten katapleksi. https://www.nice.org.uk/advice/es8/chapter/Key-points

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Brev til Nye metoder- Beslutningsforum fra Søvnforeningen
3. Innspill fra kliniker – OUS 09.05.2023
4. Logg metodevurdering
5. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
6. Lenke til rapport **Metodevurderingen**

NYE METODER

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

Kopi:
Fagdirektørsekretariatet v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Oslo, 05.05.2023

Sak til beslutning: ID2021_021 Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_021: Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.05.2023 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

ID2021_021 Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.11.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	15.02.2021 oppdatert 09.11.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	31.03.2016
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22.01.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	13.01.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	30.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	429 dager. Dette inkluderer 291 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	17.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.03.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	21.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	25.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	40 dager hvorav 36 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.04.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 25.04.2023

ID2021_021: Pitolisant (Wakix) til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 30.03.2023 samt godkjent preparatomtale for Wakix. Følgende metodevurdering ble bestilt i Bestillerforum (15.02.2021):

ID2021_021: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pitolisant til behandling av narkolepsi med eller uten katapleksi hos voksne. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AOP Orphan. Legemiddelverket har vurdert at modafinil er relevant komparator for pasienter med dagsøvnighet som hovedsymptom/eneste symptom, og at natriumoksybat er relevant komparator for pasienter med katapleksi i tillegg. Legemiddelverket har videre vurdert at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av Wakix sammenlignet med henholdsvis modafinil og natriumoksybat. Dette er basert på tilgjengelige studiedata og innspill fra medisinske fageksperter. Fagekspertene understreker likevel at legemidlene har andre forskjeller som påvirker valg av behandling til den enkelte pasient.

På bakgrunn av dette har Legemiddelverket ikke vurdert innsendt kostnad-per-QALY-analyse fra AOP Orphan, men sammenlignet legemiddelkostnader for Wakix med legemiddelkostnadene for modafinil og natriumokybat. Øvrige kostnader for behandling og oppfølging er ikke tatt med, men antas å være omtrent like mellom de inkluderte legemiddelbehandlingene.

Wakix har vært i bruk i Norge siden 2017, og hadde 61 brukere i 2020 ifølge Reseptregisteret. Legemiddelverket anslår at det var ca. 100 pasienter som fikk behandling med Wakix i 2022. AOP Orphan har levert et pristilbud på Wakix til anbudet for sjeldne sykdommer (LIS 2399g) med oppstart 01.05.2023.

Pristilbud

AOP Orphan har 03.04.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	RHF-AUP inkl.mva.
596229	Wakix, tablett 4,5 mg, 30 stk	4 188,10 NOK	[redacted]
120781	Wakix, tablett 18 mg, 30 stk	4 188,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 101 910 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med høyeste dosering i henhold til SPC, dvs 36 mg pitolisant per dag[1]. Månedskostnaden for Wakix med denne doseringen er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke dokumentert mereffekt av pitolisant sammenlignet med modafinil og natriumoksybat. Legemiddelkostnader for behandling med de aktuelle preparatene er vist under.

Legemiddel	Dosering per dag	Kostnad per år (maks AUP inkl mva)	Kostnad per år (RHF-AUP inkl mva)
Wakix	4,5 mg	50 955 NOK	[redacted]
	9 mg (2 x 4,5 mg)	101 910 NOK	
	18 mg	50 955 NOK	
	36 mg (2 x 18 mg)*	101 910 NOK	
Natriumoksybat	4,5 g	49 750 NOK	
	9 g*	99 499 NOK	
Modafinil	200 mg	13 080 NOK	
	400 mg*	26 160 NOK	

*høyeste anbefalte dosering

Dosering av alle legemidlene i tabellen må varieres og tilpasses hver enkelt pasient. I metodevurderingen til Legemiddelverket er det antatt en fordeling av antall pasienter som har behov for ulik dosering med pitolisant. Fordelingen er basert på doseringer fra de kliniske studiene på pitolisant, samt innspill fra kliniske eksperter. Legemiddelverket har antatt følgende fordeling av dosering for pasienter som behandles med pitolisant: 70 % får 36 mg/dag, 20 % får 18 mg/dag og 10 % får 9 mg/dag.

Dette gir en vektet årlig kostnad for Wakix på [redacted] per pasient med tilbudt RHF-AUP.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring av behandling med Wakix i spesialisthelsetjenesten:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 30 millioner NOK
Avtalepris mottatt 03.04.2023 inkl. mva.	[redacted]

[1] Dosering med Wakix er fleksibel og lavest mulig dosering anbefales. I metodevurderingen har Legemiddelverket antatt at 70 % av pasientene får høyeste dosering med 36 mg per dag.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Wakix blir innført i Beslutningsforum på møte 22.05.2023, kan behandlingen tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av pitolisant (Wakix) i andre land

Sverige: September 2020, ikke innført.

https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2020-09-25-wakix-ingar-inte-i-hogkostnadsskyddet.html

Danmark: Ingen tilgjengelig informasjon

Skottland (SMC): Februar 2017, ikke innført.

https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pitolisant-wakix-nonsubmission-122917/

England (NICE/NHS): Ingen tilgjengelig informasjon vedrørende beslutning om bruk av Wakix i England. I 2017 publiserte NICE en rapport om effekten av Wakix på narkolepsi med narkolepsi med eller uten katapleksi.

https://www.nice.org.uk/advice/es8/chapter/Key-points

Oppsummering

Legemiddelverket har vurdert at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av pitolisant sammenlignet med henholdsvis modafinil og natriumoksybat. Kliniske eksperter understreker at legemidlene har andre forskjeller som påvirker valg av behandling til den enkelte pasient.

Legemiddelkostnadene ved behandling med Wakix er [redacted] enn legemiddelkostnadene ved behandling med modafinil og natriumoksybat.

Asbjørn Mack	Kristian Samdal
Fagsjef	Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	17.03.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.03.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.04.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	25.04.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	40 dager hvorav 36 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 063 – 2023 ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer

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_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.*

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. Angiotensin II (Giapreza) innføres til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

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 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer

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 metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at angiotensin II (Giapreza) innføres til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel. I henhold til bestilling har Statens legemiddelverk gjennomført en forenklet metodevurdering ID2019_004 med oppsummering av effekt, sikkerhet

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

og kostnader for angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen til Legemiddelverket tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av firmaet PAION, Deutschland GmbH, som har levert en oppsummering av relevante effekt- og sikkerhetsdata, og en kostnadsanalyse med budsjettvirkninger.

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

Sjokk er en livstruende tilstand som karakteriseres av utilstrekkelig blodsirkulasjon til å møte kroppens metabolske behov. Sirkulasjonssvikt krever rask behandling i sykehus hvis livet skal reddes. Behandlingen rettes mot å sikre organperfusjon gjennom reetablering av tilstrekkelig blodtrykk, mens den underliggende årsaken til sjokk blir identifisert og behandlet.

Distributivt sjokk som denne metodevurderingen gjelder er en form av sjokk som ofte skyldes sepsis (septisk sjokk) eller anafylaktisk reaksjon (allergisk sjokk). Distributivt sjokk karakteriseres av nedsatt vevsperfusjon grunnet patologisk vasodilatasjon (utvidelse av blodårer) og/eller økt permeabilitet i kapillærene (kroppens minste blodårer) som fører til en relativ hypovolemi (redusert sirkulerende blodvolum). Vanlige kliniske tegn på distributivt sjokk er kald og klam hud, sløret bevissthet og sterkt nedsatt eller opphevet urinproduksjon. De fleste pasienter er også hypotensive med et systolisk blodtrykk (overtrykk) på under 90 mmHg eller har et fall i systolisk blodtrykk på minst 40 mmHg.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Sjokk er en livstruende tilstand, hyppigst sett i sykehus i forbindelse med skader, akutt hjertesykdom, lungeemboli, sepsis eller anafylaksi. Den mest vanlige årsaken til distributivt sjokk er sepsis. Sepsis er hyppig årsak til innleggelse i sykehus med særlig høy belastning på intensivenheter. Septisk sjokk har en sykehusdødelighet på over 40 %. Dødeligheten er høyere hos pasienter behandlet med høye vasopressor-doser.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har vært i kontakt med medisinske fageksperter, som estimerer at det er mellom 1 000 og 1 500 pasienter i Norge per år med refraktær hypotensjon ved distributivt sjokk, og som kan være kandidater for metoden. Pasientestimatet er beheftet med usikkerhet. Se metodevurderingen.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen nasjonale retningslinjer eller handlingsprogram for behandling av sjokk. Det foreligger imidlertid internasjonale retningslinjer for behandling av sepsis og septisk sjokk, oppdatert i 2021. Målet med behandling av hypotensjon ved septisk eller andre typer distributive sjokk er å oppnå et middelarterietrykk ≥ 65 mmHg. Behandling består av adekvat væskerestitusjon, som suppleres med vasopressor. I førstelinje benyttes som regel noradrenalin, et katekolamin. Ved fortsatt hypotensjon, behandles pasientene med vasopressin. Ved utilstrekkelig respons, det vil si refraktær hypotensjon, finnes det ikke flere behandlingsalternativer utenom doseøkning av dagens vasopressorer. Høye doser medfører økt risiko for uheldige bivirkninger.

Plassering av angiotensin II (Giapreza)i behandlingstilbudet

Dersom angiotensin II (Giapreza) innføres til bruk i norsk klinisk praksis, i henhold til godkjent preparatomtale og internasjonale retningslinjer, vil den komme som et tilleggsalternativ for aktuell pasientpopulasjon etter dagens standardbehandling. De medisinske fagekspertene som

Legemiddelverket konsulterte, bekrefter dette og støtter at angiotensin II (Giapreza) vil være aktuell for pasienter som fortsatt er hypotensive etter to eller flere linjer med vasopressorbehandlinger. Bruk av angiotensin II (Giapreza) kan også føre til bruk av lavere doser av tilgjengelige vasopressorer gjennom en mer multi-modal behandling, som kan være gunstig for den samlede bivirkningsprofilen.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

Virkningsmekanisme

Angiotensin II er en velkjent endogen vasopressor som normalt produseres i kroppen. Giapreza inneholder virkestoffet angiotensin-II. Det får blodkarene til å trekke seg sammen og bli smalere og øker dermed blodtrykket. Angiotensin II (Giapreza) kan brukes i akuttsituasjoner for å øke blodtrykket til normale nivåer hos voksne pasienter med kritisk lavt blodtrykk der væske eller andre legemidler som øker blodtrykket ikke gir noen virkning.

Dosering

Den anbefalte startdosen er 20 nanogram (ng) per/kg per minutt via kontinuerlig intravenøs infusjon. Dosen titreres deretter så ofte som hvert 5. minutt, til det oppnås ønsket blodtrykk (BT). Behandlingen bør seponeres når den underliggende sjokktilstanden har bedret seg tilstrekkelig. For å unngå hypotensjon på grunn av for rask nedtrapping, anbefales gradvis nedtitrering i intervaller på opptil 15 ng/kg per minutt, etter behov og basert på BT.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene ved behandling med angiotensin II er tromboemboliske hendelser og forbigående hypertensjon. For ytterligere informasjon, henvises til preparatomtalen for angiotensin II (Giapreza).

Effektdokumentasjon

Effekt av angiotensin II (Giapreza) ved behandling av refraktær hypotensjon hos aktuell pasientpopulasjon er dokumentert gjennom godkjent markedsføringstillatelse (MT). Studien som ligger til grunn for MT-søknaden er ATHOS-3, en internasjonal, multisenter, randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet fase 3-studie. Studien bekrefter at angiotensin II (Giapreza) øker blodtrykket hos pasienter med distributivt sjokk som forblir hypotensive til tross for standard behandling. De aller fleste hadde septisk sjokk ca. 90 %. Studiens primære endepunkt var prosentandel pasienter som oppnådde enten MAP ≥ 75 mmHg eller ≥ 10 mmHg økning i MAP etter 3 timer uten en samtidig økning i baseline vasopressorterapi.

- Primærendepunktet ble oppnådd av 70 % av pasientene som var randomisert til angiotensin II sammenlignet med 23 % av pasientene i placebogruppen ($p < 0,0001$).
- Overlevelse var numerisk forbedret i angiotensin II (Giapreza)-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen i studien, men resultatene var ikke signifikante.
- For endring fra baseline i vasopressordoser over tid, tid i intensivavdelingen, tid på ventilator og tid innlagt på sykehus ble det ikke observert signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene.

Legemiddelverkets vurdering er at studien undersøker effekt og sikkerhet ved behandling med angiotensin II (Giapreza) sammenlignet med placebo hos pasienter med distributivt sjokk og katekolaminresistent hypotensjon (CRH). Pasientpopulasjon og komparator i studien anses som relevant for norsk klinisk praksis, basert på innspill fra medisinske fageksperter. Alle studiepasientene fikk samtidig behandling med vasopressorer, men dosene kunne ikke endres i

løpet av de første tre timene på behandling. I klinisk praksis vil vasopressor-doser derimot bli justert avhengig av hvordan tilstanden utvikler seg.
Det primære effektendepunktet i ATHOS-3 er økning i middelarterietrykket. Studien bekrefter at angiotensin II (Giapreza) øker blodtrykket hos aktuell pasientpopulasjon. Dette er imidlertid et surrogatendepunkt. Overlevelse og tid i intensivavdeling og på ventilator, anses som mer klinisk relevante utfallsmål i denne sammenhengen. Disse er kun eksplorative endepunkter i studien, og relevante resultater bør derfor tolkes med forsiktighet. Forebygging av progresjon eller reversering av organskader er også relevant. Det primære endepunktet er heller ikke i tråd med anbefalinger om bruk av død uansett årsak som utfallsmål i bekreftende sepsisrelaterte studier.

Bivirkninger rapportert med angiotensin II (Giapreza) i ATHOS-3 er generelt allerede beskrevet i litteraturen. Det er høyere risiko for tromboemboliske hendelser med angiotensin II (Giapreza) sammenlignet med andre vasopressorer. En av de medisinske fagekspertene, som Legemiddelverket har vært i kontakt med, oppgir at angiotensin II (Giapreza) ser ut til å gi mindre bivirkninger på hjertet sammenlignet med noradrenalin som er standard førstelinje vasopressor i norsk klinisk praksis. Reduserte doser av andre vasopressorer gjennom en mer multi-modal behandling kan også regnes som fordelaktig. Da kan høye doser av enkeltmedikamenter og tilhørende bivirkninger unngås. Den andre fageksperten er enig i dette.

EMA har vurdert at angiotensin II (Giapreza) gir en nytte som overstiger risikoen ved den relevante godkjente indikasjonen. Angiotensin II (Giapreza) fikk MT under forutsetning av at firmaet PAION gjennomfører og sender inn effektresultater fra ytterligere en klinisk studie med minst 400 deltakere (minst 50 % av disse fra Europa) ved utgangen av andre kvartal i 2024 (betinget MT). Denne studien vil også gi ytterligere sikkerhetsdata på for eksempel iskemiske og tromboemboliske hendelser ved bruk av angiotensin II (Giapreza).

Helseøkonomi
Pristilbud
Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Paion Scandic 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.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom angiotensin II (Giapreza) innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 22.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.07.2023 da den tilbudte prisen kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land
- Sverige: Ingen informasjon.
- Danmark: Ingen informasjon.
- Skottland (SMC): Ingen informasjon.
- England (NICE/NHS): Ingen informasjon.

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport **metodevurderingen**

NYE METODER

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

Kopi:
Fagdirektørsekretariatet v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Oslo, 25.04.2023

Sak til beslutning: ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 23.04.2023 klarert at saken kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Mvh
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.12.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum	28.01.2019 oppdatert 03.05.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	23.08.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28.01.2019 Klinikere kontaktet første gang: 16.11.2022 Sykehusinnkjøp kontaktet første gang: 13.10.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26.04.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	20.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	328 dager. Dette innebærer 170 dager i kø i påvente av tildeling til saksbehandler(e).
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	27.02.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.02.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	07.03.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	51 dager hvorav 8 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 15 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	25.04.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 18. april 2023

ID2019_004 Angiotensin II (Giapreza) til behandling av refraktær hypotensjon hos voksne med septisk eller andre typer distributive sjokk som forblir hypotensive til tross for adekvat væskerestitusjon og administrasjon av katekolaminer og andre tilgjengelige behandlinger med vasopressorer.

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurderingsrapport datert 20.03.2023 der Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Giapreza (angiotensin II) i henhold til bestilling ID2019_004 og godkjent preparatomtale.

Sjokk er en livstruende tilstand som karakteriseres av utilstrekkelig blodsirkulasjon til å møte kroppens behov. Pasientene innlegges typisk i intensivavdeling og behandlingen er intravenøs væske og vasopressorer, som regel noradrenalin i førstelinje og vasopressin-analoger i andrelinje. Opptil halvparten av pasientene forblir likevel hypotensive på denne behandlingen.

Angiotensin II er en endogen vasopressor som øker blodtrykket gjennom vasokonstriksjon og økt frigivelse av aldosteron. Giapreza fikk betinget MT i EMA august 2019 til den aktuelle indikasjonen, under forutsetning av at leverandøren gjennomfører og sender inn effekt- og sikkerhetsdata fra ytterligere en klinisk studie innen utgangen av andre kvartal 2024.

Studien som ligger til grunn for MT (ATHOS-3) er en randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet fase III-studie på pasienter med distributivt sjokk (ca 90% med septisk sjokk) som forblir hypotensive til tross for standard behandling. Studiens primære endepunkt var prosentandel pasienter som oppnådde enten MAP ≥ 75 mmHg eller ≥ 10 mmHg økning i MAP etter 3 timer uten en samtidig økning i baseline vasopressorterapi, og ble oppnådd av 70 % av pasientene som var randomisert til angiotensin II sammenlignet med 23 % av pasientene i placebogruppen ($p < 0,0001$). Overlevelse er numerisk forbedret i Giapreza-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen, men resultatene er ikke statistisk signifikante.

Legemiddelverket har konsultert medisinske fageksperter som estimerer at om lag 1250 pasienter i Norge per år kan være kandidater for behandlingen.

Pristilbud

Paion Scandic har 07.03.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende pris for Giapreza:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
142069	10 hgl a 2,5 mg	127 552,90 NOK	[redacted]

Den anbefalte startdosen er 20 ng/kg/min via kontinuerlig intravenøs infusjon som titreres til ønsket blodtrykk. Gjennomsnittlig tid på behandling i ATHOS-3 studien var 47 timer (± 27 timer) og gjennomsnittlig total dose var 50,83 µg/kg kroppsvekt. Dette tilsvarer at 2 hetteglass brukes pr behandling, noe som gir en legemiddelkostnad pr behandling på 25 511 NOK med maks-AUP og [redacted] med tilbudt RHF-AUP. Individuell variasjon i dosen som kreves for å oppnå og opprettholde til strekkelig blodtrykk, vil føre til tilsvarende variasjon i legemiddelkostnad per pasient.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad, men legger til grunn at sjokk er en livstruende tilstand med en sykehusmortalitet på over 40 %.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser i år 5. Beregningene er usikre ettersom pasientgrunnlaget er svært usikkert.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	32 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 07.03.2023 inkl. mva.	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Giapreza innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 22.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.07.2023 da den tilbudte prisen kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av angiotensin II (Giapreza) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Ingen informasjon.

Skottland (SMC): Ingen informasjon.

England (NICE/NHS): Ingen informasjon.

Oppsummering

Giapreza (angiotensin II) er en endogen vasopressor som kan gis som tillegg til intravenøs væske og vasopressorer til pasienter med refraktært distributivt sjokk. Legemiddelkostnaden pr pasient vil være om lag [redacted], basert på behandlingsintensiteten i ATHOS-3 studien. Dersom Giapreza innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.07.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	27.02.2023	Endelig rapport mottatt 21.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.02.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	07.03.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.04.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	51 dager hvorav 8 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 15 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.	

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 064 – 2023 ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke- hematologisk sekundær årsak

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_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke- hematologisk sekundær årsak.*

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. Mepolizumab (Nucala) innføres som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.

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

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke- hematologisk sekundær årsak.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke- hematologisk sekundær årsak

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.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at mepolizumab (Nucala) innføres som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn
Saken gjelder et nytt bruksområde for et allerede innført legemiddel i Nye metoder.

I henhold til bestilling har Statens legemiddelverk gjennomført en forenklet metodevurdering ID2021_017 for mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har

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

utilstrekkelig kontroller hypereosinofilt syndrom (HES) uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til godkjent preparatomtale.

Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av GlaxoSmithKline, vurderingene til den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) og fagfellevurderte artikler.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum.
Legemidlet er allerede innført i Nye metoder til flere andre indikasjoner (se nedenfor).

Mepolizumab (Nucala) er innført:

- Til behandling av pasienter med alvorlig eosinofil astma, ID2016_089 (Sak 6-2019). Inngår i legemiddelanbudet for alvorlig ukontrollert T2-høy astma.
- Som tilleggsbehandling med intranasale kortikosteroider til behandling av voksne pasienter med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP) hvor behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll. ID2021_016 (Sak042-2023)

Andre bestillinger:

- ID2021_015: Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA) - Mepolizumab (Nucala) er indisert som tilleggsbehandling hos pasienter som er 6 år eller eldre og som har relapserende-remitterende eller refraktær eosinofilgranulomatose med polyangiitt (EGPA). Bestilt. Firma har ikke levert dokumentasjon for metodevurdering.

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 forenklet metodevurdering
Om sykdommen. HES er en gruppe tilstander karakterisert ved betydelig overproduksjon av eosinofile celler (en type hvite blodceller). Overproduksjon av slike celler kan skade organer i kroppen, særlig huden, lunger, magetarmkanalen, lever og hjerte. I noen tilfeller vil pasienten ha mutasjoner i transkripsjonsfaktoren PDGFR (platederivert vekstfaktor reseptor), hvor fusjonsgenet FIP1L1-PDGFRA er en av de vanligste. Det blir testet for FIP1L1-PDGFRA mutasjon i norsk klinisk praksis.

Alvorlighet og prognosetap
Utilstrekkelig kontrollert HES kan gi varige skader på organer og være livstruende. Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge
HES er en gruppe sjeldne tilstander hvor de fleste pasienter diagnostiseres i alderen 20 til 50 år. Årlig insidens antas å være 0,036/100 000, men man mistenker at dette er en underestimering på grunn av for lav sykdomsrapportering. Mepolizumab (Nucala) er beregnet til langtidsbehandling, men behovet for fortsatt behandling bør vurderes av behandlende lege én gang i året, basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av sykdomskontroll. Legemiddelverket har vært i kontakt norske kliniske eksperter som forteller at HES er en sjelden lidelse, og at det kanskje er mellom 6 og 20 pasienter årlig som kan være aktuelle for behandling med mepolizumab (Nucala) i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis
For pasienter som er FIP1L1-PDGFRA mutasjon positive, er behandling med tyrosin-kinasehemmeren imatinib førstevalg. Ifølge norske klinikere er denne mutasjonen svært sjelden i Norge. Den ene klinikeren har behandlet pasienter med HES i om lag 20 år, og har enda ikke hatt pasienter som har vært FIP1L1- PDGFRA mutasjon positive. For pasienter som er FIP1L1-PDGFRA

mutasjon negative er kortikosteroider vanligvis anbefalt som førstevalg. Hydroksyurea, interferon-alfa og imatinib blir brukt til pasienter som ikke får tilstrekkelig effekt av kortikosteroider, og som kortikosteroidsparende behandling. Annen kjemoterapi og/eller immunsuppresssiv behandling blir også prøvd, som for eksempel ciklosporin, mykofenolat og azatioprin.

Behandling med aktuelt legemiddel
I henhold til godkjent preparatomtale er mepolizumab (Nucala) aktuell som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert HES uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak. Ifølge norske kliniske eksperter vil mepolizumab (Nucala) være aktuell tilleggsbehandling for pasienter som har utilstrekkelig effekt av kortikosteroider (og hydroksyurea), eller som får uakseptable bivirkninger av disse legemidlene. Dette kan være pasienter med en symptombyrde som påvirker arbeidsevne og fungering i hverdagen, og som har stadig behov for behandling med kortikosteroider. Pasienter som var FIP1L1-PDGFRA mutasjon positive var utelukket fra den kliniske studien av mepolizumab (Nucala). For disse pasientene har imatinib svært god effekt, og vil fortsatt være førstevalg.

Indikasjon
Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom (HES) uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.

Andre godkjente indikasjoner for mepolizumab (Nucala):
Alvorlig eosinofil astma: Mepolizumab (Nucala) er indisert som tilleggsbehandling ved alvorlig eosinofil astma hos voksne, ungdom og barn fra 6 år og eldre.
Kronisk rhinosinusitt med nasal polypose (CRSwNP): Mepolizumab (Nucala) er indisert som tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider til behandling av voksne pasienter med alvorlig CRSwNP hvor behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll.
Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA): Mepolizumab (Nucala) er indisert som tilleggsbehandling hos pasienter som er 6 år og eldre og som har relapserende-remitterende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA).

Virkningsmekanisme
Mepolizumab (Nucala) er et humanisert monoklonalt antistoff, som bindes til humant interleukin-5 (IL-5) og hemmer bioaktiviteten til IL-5. IL-5 er et cytokin som bidrar til vekst og differensiering, rekruttering, aktivering og overlevelse av eosinofiler.

Dosering
Anbefalt dose av mepolizumab (Nucala) er 300 mg administrert subkutant én gang hver 4. uke.
Mepolizumab er beregnet til langtidsbehandling. Behovet for fortsatt behandling bør vurderes av lege minst én gang i året basert på sykdommens alvorlighetsgrad og nivå av symptomkontroll. Hos pasienter som utvikler livstruende manifestasjoner av HES skal også behovet for fortsatt behandling vurderes, da det ikke har vært gjort studier på mepolizumab (Nucala) i denne populasjonen.

Bivirkninger
I fase III studien (NCT02836496) hos pasienter med HES var hodepine (13 %), urinveisinfeksjon (9 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (7 %) og pyreksi (7 %) de mest vanlige rapporterte bivirkningene under behandling. For ytterligere informasjon se preparatomtalen til mepolizumab (Nucala).

Effektdokumentasjon
Effekt og sikkerhet av mepolizumab (Nucala) ved HES er undersøkt i en randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblindet fase III studie (NCT02836496). I løpet av 32 uker behandling, var det

15 av 54 (28 %) pasienter i mepolizumab (Nucala)-armen som hadde HES-oppblussing, sammenlignet med 30 av 54 (56 %) pasienter i placeboarmen.

Legemiddelverket vurderer at tilleggsbehandling med mepolizumab (Nucala) har vist å gi færre HES-oppblussinger hos pasienter med utilstrekkelig kontrollert HES. Mepolizumab (Nucala) kan også bidra til at den daglige dosen med orale kortikosteroider som pasienten trenger for å kontrollere sykdommen kan reduseres, og at bivirkninger av kortikosteroider dermed reduseres. Det finnes ikke studiedata til å kunne vurdere effekt av mepolizumab (Nucala) på sykdomsprogresjon, mortalitet og organskade ved HES. mepolizumab (Nucala) er tidligere metodevurdert og innført til behandling av alvorlig eosinofil astma, og det var om lag 700 brukere av mepolizumab (Nucala) i 2020. Doseringen, og dermed legemiddelkostnaden, for mepolizumab (Nucala) er høyere ved HES (3 injeksjoner hver 4. uke) enn ved alvorlig eosinofil astma (1 injeksjon hver 4. uke).

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør GSK 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.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen andre tilsvarende legemidler med indikasjon til bruk ved hypereosinofilt syndrom. Dersom mepolizumab (Nucala) blir besluttet tatt i bruk for aktuell indikasjon på møte i Beslutningsforum 25.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk ved beslutningstidspunktet.

Oppsummert

Det foreligger en forenklet metodevurdering av mepolizumab (Nucala) ved HES, der det ikke er beregnet kostnadseffektivitet. Behandlingskostnadene ved behandling av hypereosinofilt syndrom er tre ganger så høy som ved alvorlig astma med utgangspunkt i dosering i SPC. Dersom mepolizumab (Nucala) blir besluttet tatt i bruk for aktuell indikasjon på møte i Beslutningsforum 25.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk ved beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: *Subventioneras endast för patienter med svår eosinofil astma som är otillräckligt kontrollerad trots standardbehandling och antingen behandling med perorala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat.*
- Danmark: ingen informasjon tilgjengelig.
- Skottland (SMC): *In the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation: Mepolizumab (Nucala®) is not recommended for use within NHSScotland.*
- England (NICE/NHS): *NICE is unable to make a recommendation on mepolizumab (Nucala) for treating severe hypereosinophilic syndrome in adults because GSK did not provide an evidence submission.*

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport Forenklet metodevurdering

NYE METODER

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

Kopi:
Fagdirektørsekretariatet v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Oslo, 25.04.2023

Sak til beslutning: ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 24.04.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke- hematologisk sekundær årsak

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.12.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.01.2021 oppdatert 07.01.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	12.02.2015/12.11.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18.01.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19.06.2021
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	23.05.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	306 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 306 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	11.02.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.02.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	31.03.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	14.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	427 dager hvorav 402 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 25 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	25.04.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 14. april 2023

ID2021_017: Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak

Bakgrunn

Det vises til forenklet rapport datert 23.05.2022, der Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til bestilling ID2021_017 og godkjent preparatomtale.

Legemiddelverket anslår, basert på tilbakemeldinger fra klinikere, at i underkant av 20 pasienter er aktuelle for behandling årlig i Norge.

Pasienter med HES blir behandlet med kortikosteroider, biologiske medisiner (monoklonale antistoffer), tyrosinkinase-hemmere (imatinib), ciklosporin og kjemoterapi. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anbefales behandling med kortikosteroider først, men det påpekes at det er vanskelig å angi en standardbehandling.

Det er ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad, men Legemiddelverket beskriver at utilstrekkelig kontrollert HES har høy morbiditet og kan også være livstruende.

Mepolizumab er tidligere metodevurdert og innført til behandling av alvorlig eosinofil astma (ID2016_089).

Mepolizumab er også metodevurdert, og prisnotat foreligger, for kronisk rhinosinusitt med nesepolypper (ID2021_016).

Pristilbud

GSK har 31.3.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
478808	100 mg penn, 1 stk	11 742,60 NOK	[redacted]
451830	100 mg sprøyte, 1 stk	11 742,60 NOK	
399039	100 mg inj subst, 1 stk	11 742,60 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP [redacted]. Månedskostnaden er beregnet med dosering 300 mg hver 4. uke i henhold til SPC. Årskostnaden for mepolizumab (Nucala) blir [redacted] RHF-AUP ved HES. Ved allerede innført indikasjon, alvorlig eosinofil astma, doseres mepolizumab lavere; 100 mg hver 4. uke. Årskostnad ved innført indikasjon er [redacted].

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet. Fra metodevurderingsrapporten:

Mepolizumab har i studie 200622 vist effekt i å redusere antall HES-oppblussinger sammenlignet med placebo. I løpet av 32 uker behandling, var det 15 av 54 (28 %) pasienter i mepolizumab-armen som hadde HES-oppblussing, sammenlignet med 30 av 54 (56 %) pasienter i placebo-armen.

Det finnes ikke studiedata til å kunne vurdere effekt av mepolizumab på sykdomsprogresjon, mortalitet og organskade ved HES.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten ved å ta i bruk mepolizumab til behandling av HES. Med tilbudt pris vil de årlige legemiddelutgiftene til mepolizumab øke med [redacted] RHF-AUP dersom 20 pasienter behandles for HES hvert år.

Sykehusinnkjøp har ikke lykkes med å fremforhandle en alternativ prisavtale.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen andre tilsvarende legemidler med indikasjon til bruk ved hypereosinofilt syndrom. Dersom mepolizumab blir besluttet tatt i bruk for aktuell indikasjon på møte i Beslutningsforum 25.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk ved beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av mepolizumab (Nucala) i andre land

Sverige: *Subventioneras endast för patienter med svår eosinofil astma som är otillräckligt kontrollerad trots standardbehandling och antingen behandling med perorala kortikosteroider (OCS) i doser som ger ökad risk för biverkningar eller när OCS är kontraindicerat*[1].

Danmark: ingen informasjon tilgjengelig.

Skottland (SMC): *In the absence of a submission from the holder of the marketing authorisation: Mepolizumab (Nucala®) is not recommended for use within NHSScotland*[2].

England (NICE/NHS): *NICE is unable to make a recommendation on mepolizumab (Nucala) for treating severe hypereosinophilic syndrome in adults because GSK did not provide an evidence submission*[3].

[1] https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20180917000066
[2] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mepolizumab-nucala-hs-nonsub-smc2488/
[3] https://www.nice.org.uk/guidance/ta846

Oppsummering

Det foreligger metodevurdering av mepolizumab ved HES, men det er ikke beregnet kostnadseffektivitet. Behandlingskostnadene ved behandling av hypereosinofilt syndrom er tre ganger så høy som ved alvorlig astma med utgangspunkt i dosering i SPC. Dersom mepolizumab blir besluttet tatt i bruk for aktuell indikasjon på møte i Beslutningsforum 25.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk ved beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack	Christina Kvalheim
Fagsjef	Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	11.02.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.02.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	31.03.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.04.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	427 dager hvorav 402 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 25 dager.	

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 065 – 2023 ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.*

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. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres ikke til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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

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

ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali

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.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ikke innføres til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.

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
Saken gjelder et nytt legemiddel i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering i henhold til bestilling, og godkjent preparatomtale for ID2017_097 ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera (PV) uten symptomatisk splenomegali.

Legemiddelverket har vurdert dokumentasjon innsendt av AOP Orphan Pharmaceuticals Sweden AB (heretter omtalt som AOP) for å dokumentere alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) i behandlingen av PV sammenliknet med dagens behandling.

Dokumentasjonen fra AOP består av to helseøkonomiske analyser. I den ene analysen blir ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med peginterferon-alfa-2a (peg-IFN-α) (Pegasys) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter under 0-65 år (gruppe 1) i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min). I den andre analysen blir ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med ruksolitinib (Jakavi) til andrelinjebehandling hos eldre pasienter over 60-65 år (gruppe 2) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA). I mangel av direkte sammenliknende studier blir den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC) for begge analysene.

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

Polycytemia vera er en malign myeloproliferativ sykdom. Myeloproliferative sykdommer er en samlebetegnelse for flere beinmargssykdommer. PV tilhører gruppen myeloproliferative neoplasier (MPN), som også omfatter blant annet essensiell trombocytemi (ET) og primær myelofibrose (MF). Dette er klonale sykdommer som oppstår i pluripotente hematopoietiske stamceller, og gir en uregulert økning i antallet røde blodceller (erytrocytter), hvite blodceller (leukocytter) eller blodplater (trombocytter), alene eller i kombinasjon. Ved PV er overproduksjon av erytrocytter mest uttalt, men også leukocytter og trombocytter er forhøyet hos mange av pasientene. De myeloproliferative sykdommene har vist å ha økt forekomst av tromboemboliske følgetilstander (arteriell og venøs trombose; dvs. hjerteinfarkt, hjerne-infarkt og venetrombose). Økt produksjon av blodceller i beinmargen fører til at beinmargen gradvis blir erstattet av bindevev (beinmargsfibrose) og mister evnen til å danne blodceller. Stamcellene kan etter hvert begynne å danne blodceller utenfor beinmargen, som i lever og milt, og mange får forstørret milt (splenomegali). På sikt kan de myeloproliferative sykdommene transformere til akutt myelogen leukemi (AML). PV kan på sikt også transformere til MF, og kalles da post-polycytemia vera MF (sekundær MF). PV kan ramme pasienter i alle aldersgrupper, men er vanligst hos voksne. Median alder når man får diagnosen er 60 år. Årsaken til at noen utvikler PV er ikke kjent.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke godtatt de innsendte indirekte sammenligningene, og følgelig heller ikke den innsendte kostnad-per-QALY-analysen. Det har derfor ikke vært grunnlag for å utføre tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen. PV er en malign beinmargssykdom, men prognosen er god selv om gjennomsnittlig overlevelse er noe redusert i forhold til normalbefolkningen. De fleste yngre pasientene lever i mer enn 15 år etter at diagnosen blir stilt, og mange som får sykdommen lever med den til de dør av andre årsaker. Alvorlighet og helsetap/prognosetap for denne PV vil være sterkt knyttet til håndteringen av symptomer og komplikasjoner av sykdommen gjennom pasientens livsløp.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket anslår, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at om lag 100-150 pasienter er aktuelle for behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi) hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Behandling av PV er beskrevet i «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*», utgitt av Helsedirektoratet. Før oppstart av behandling gjøres en klassifisering av risiko, som deler pasientene i to grupper; *høyrisikogruppe* (alder over 60 år og/eller tidligere trombose) og *lavrisikogruppe* (alder under 60 år uten tidligere trombose). Standardbehandling ved PV er venesectio («blodtapping»), med tillegg av acetylsalisylsyre (Albyl-E) daglig, med mindre det foreligger kontraindikasjoner, samt adekvat behandling av kardiovaskulære risikofaktorer. I tillegg til venesectio, bør medikamentell cytoreduksjon gis til høyrisikopasienter. Cytoreduksjon bør videre vurderes hos

lavrisikopasienter som tåler venesectio dårlig, eller ved symptomatisk eller progressiv splenomegali samt systemiske symptomer.

Som cytoreduktiv (myelosuppressiv) behandling er hydroksyurea (HU) førstevalg til eldre pasienter (over 60-65 år), mens interferon-α (IFN-α) anbefales som førstelinjebehandling hos yngre pasienter (under 60-65 år). I norsk klinisk praksis er det peginterferon alfa-2a; (peg-IFN-α) (Pegasys) som i all hovedsak benyttes som interferonbehandling. Ruksolitinib (Jakavi) er aktuell som andrelinjebehandling hos eldre pasienter over 60-65 år (gruppe 2), dvs. til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av HU.

Plassering i behandlingstilbudet

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at ropeginterferon alfa-2b (Besremi) vil være aktuell som førstelinjebehandling, særlig hos yngre pasienter (under 60-65 år) når det er indikasjon for behandling utover venesectio og acetylsalisylsyre. Hos yngre pasienter (under 60-65 år) vil derfor ropeginterferon alfa-2b (Besremi) kunne fortrenge behandling med peginterferon alfa-2a (Pegasys) dersom legemidlet blir innført i Norge. Hos eldre pasienter (over 60-65 år) er det noe mer usikkerhet knyttet til hvilken behandling som vil være førstevalg dersom ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres i Norge. Samlet sett vurderes det slik at ropeginterferon alfa-2b (Besremi) i all hovedsak vil være aktuell som andrelinjebehandling i norsk klinisk praksis, og vil dermed fortrenge behandling med f.eks. Ruksolitinib (Jakavi) i pasientgruppen over 60-65 år, dersom legemidlet blir innført i Norge. Ruksolitinib (Jakavi) er ikke tidligere metodevurdert for denne indikasjonen (PV).

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Som monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

Virkningsmekanisme

Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) tilhører en gruppe av legemidler som kalles interferoner. Interferoner er en type signalstoffer (cytokiner) som kan påvirke immunforsvaret på en rekke måter som blant annet har betydning for veksten av kreftceller. Det er vist at alfainterferon har en hemmende effekt på proliferasjonen av hematopoietiske og fibroblast progenitorceller i beinmargen og motvirker virkningen av vekstfaktorer og andre cytokiner som har en rolle i utviklingen av myelofibrose. Disse effektene kan være involvert i de terapeutiske effektene av alfainterferon ved PV.

Dosering

Anbefalt startdose er 100 mikrogram (eller 50 mikrogram hos pasienter som mottar annen cytoreduktiv behandling). Dosen bør økes gradvis med 50 mikrogram annenhver uke (samtidig bør annen cytoreduktiv behandling reduseres gradvis etter behov) til stabilisering av hematologiske parametre er oppnådd (hematokrit <45 %, blodplater <400 x10^9/l og leukocytter <10 x10^9/l). Maksimal anbefalt enkeltdose er 500 mikrogram, injisert annenhver uke.

Vedlikeholdsfase:

Dosen som gir stabilisering av hematologiske parametere bør opprettholdes med et administreringsintervall på to uker i minst halvannet år. Etter det kan dosen tilpasses og/eller administreringsintervallet forlenges opptil hver fjerde uke etter pasientens behov.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er leukopeni (19,1 %), trombocytopeni (18,5 %), artralgi (12,9 %), fatigue (12,4 %), forhøyet gammaglutamyltransferase (11,2 %), influensaliknende sykdom (10,7 %), myalgi (10,7 %), pyreksi (8,4 %), pruritus (8,4 %), forhøyet alaninaminotransferase (8,4 %), anemi (7,9 %), smerter i ekstremiteter (6,7 %), alopesi (6,7 %), nøytropeni (6,7 %), forhøyet aspartataminotransferase (6,2 %), hodepine (6,2 %), diaré (5,6 %), frysninger (5,1 %),

svimmelhet (5,1 %) og reaksjoner på injeksjonsstedet (5,1 %). Alvorlige bivirkninger er depresjon (1,1 %), atrieflimmer (1,1 %) og akutt stresslidelse (0,6 %).

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for ropeginterferon alfa-2b (Besremi).

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på to studier, PROUD-PV-studien, hvor ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ble sammenliknet med hydroksyurea (HU), og CONTINUATION-PV-studien, som er oppfølgingsstudien til PROUD-PV, hvor ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ble sammenliknet med beste tilgjengelige behandling (BAT).

Den primære analysen er basert på data tilgjengelig ved datakutt 29.05.2018. Ved dette tidspunktet forelå 12-måneders data fra PROUD-PV-studien (endelige resultater) samt interimsanalyse av data fra CONTINUATION-PV-studien, totalt 36 måneders behandlings-/oppfølgingstid i de to studiene.

Resultater fra PROUD-PV-studien:

- 21 % (26/122 pasienter) i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen versus 28 % (34/123 pasienter) i HU-armen oppnådde det primære komposittendepunktet bestående av komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse ved 12 måneder. Non-inferioritet ble ikke vist (95 % KI: -17,23 til 4,09; p=0,23)
- 43 % (53/123 pasienter) i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen versus 46 % (57/125 pasienter) i HU-armen (95 % KI: -15,55 til 9,52; p=0,63) oppnådde det sekundære effektendepunktet komplett hematologisk respons ved 12 måneder, men uavhengig av miltstørrelse.

Resultater fra CONTINUATION-PV-studien:

- Andel pasienter med respons i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen økte gradvis fram til 36 måneder, i motsetning til HU-armen hvor andel pasienter med respons var høyest ved 12 måneder og deretter ble redusert, for det sammensatte ko-primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med forbedret sykdomsbyrde.
- Forskjellen i respons var signifikant ved 36 måneder; 53 % (50/95 pasienter) i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen versus 38 % (28/74 pasienter) i HU-armen (p=0,044)
- Det var også en gradvis økning i andel pasienter med respons i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen over tid, men det var ingen signifikante forskjeller sammenliknet med HU-armen (som for øvrig hadde en gradvis reduksjon i andel pasienter med respons over tid), for det sammensatte ko-primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med normal miltstørrelse.
- Andel pasienter med komplett hematologisk respons alene var signifikant høyere for pasienter i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen sammenliknet med pasienter i HU-armen; henholdsvis 71 % (67/95 pasienter) versus 51 % (38/74 pasienter) ved 36 måneder (p=0,012).

Oppdaterte data tilgjengelig ved datakutt 29.05.2020 (totalt 60 måneders (5-års) behandlings-/oppfølgingstid av pasientene):

- andel pasienter med komplett hematologisk respons alene ved 60 måneder var høyere for pasienter i ropeginterferon alfa-2b-(Besremi)-armen sammenliknet med pasienter i komparator-armen, men forskjellen var ikke lenger statistisk signifikant; henholdsvis 55,8 % (53/95 pasienter) versus 44,0 % (33/75 pasienter) (rate ratio: 1,30 [95 % KI: 0,95-1,77]; p=0,0974.

PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene kan i seg selv ikke benyttes til å anslå relativ effekt av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med relevante komparatorer i henhold til

norsk klinisk praksis, som for denne metodevurderingen er peginterferon alfa-2a (Pegasys) (gruppe 1) og ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2). PROUD-PV- og CONTINUATION-PV-studiene informerer om relativ effekt av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med annen behandling (HU) som er i utstrakt bruk i norsk klinisk praksis, men som benyttes som førstelinjebehandling til eldre pasienter over 60-65 år.

Det foreligger ingen direkte sammenliknende studier av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) mot henholdsvis peginterferon alfa-2a (Pegasys) (gruppe 1) og ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2). For begge disse gruppene blir den relative effekten forsøkt belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Det er imidlertid flere svakheter og problemer knyttet til de benyttede ITCene, og det vises til kap. 2.1.3 og 2.1.4 i metodevurderingen der dette belyses nærmere. Legemiddelverket vurderer at på dette grunnlaget kan relativ effekt av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) mot de aktuelle komparatorene peginterferon alfa-2a (Pegasys) og ruksolitinib (Jakavi) ikke etableres.

Indirekte sammenligning mot pegIFN-alfa (Pegasys) (gruppe 1):
Legemiddelverket oppsummerer at den tilgjengelige publiserte informasjonen er utilstrekkelig til å konkludere om hvorvidt det er likhet mellom studiepopulasjonene som er inkludert i den indirekte sammenligningen. I tillegg er det forskjeller i definisjonen av det primære endepunktet, studiepopulasjonene er små (spesielt PV-populasjonen i MPD-RC-112-studien) og det åpne studiedesignet har iboende begrensninger. Resultatene per se av den indirekte sammenligningen viste imidlertid at andel pasienter som fikk komplett hematologisk respons er sammenliknbar mellom ropeginterferon alfa-2b (Besremi) og peginterferon alfa-2a (Pegasys). Andre utfall kunne ikke analyseres. Legemiddelverket mener at evidensgrunnlaget ikke er tilfredsstillende i den foreliggende dokumentasjonen. Totalt sett er det for mye usikkerhet i metodikken til å konkludere med at ropeginterferon alfa-2b (Besremi) og peginterferon alfa-2a (Pegasys) er tilstrekkelig like til at en kostnadsminimeringsanalyse vil være gyldig.

Indirekte sammenligning mot ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2):
Legemiddelverket oppsummerer at litteratursøkestrategien og studieutvalget mangler åpenhet. De valgte studiene er for heterogene til å bli inkludert i en indirekte sammenligning. En naiv sammenlikning vil gi klart partiske resultater ettersom det er betydelige forskjeller i mulige prognostiske faktorer og effektmodifiserende faktorer mellom studiene. Samlet sett konkluderer Legemiddelverket med at den innsendte indirekte sammenligningen ikke kan brukes til å støtte den helseøkonomiske analysen (kostnad-per-QALY).

Helseøkonomi
Legemiddelverket har presentert kostnadene forbundet med en eventuell innføring av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ved en forenklet sammenlikning av legemiddelkostnadene per pasient. Beregningene presentert under tar kun hensyn til de totale legemiddelkostnadene (maksimal AUP, ekskludert mva.) for behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi), peginterferon alfa-2a (Pegasys) og ruksolitinib (Jakavi) for det første behandlingsåret. Kostnadsanalysen følger doseeskaleringen opp til maksimumsdosen beskrevet i behandlingsretningslinjene/preparatomtalen, og denne maksimumsdosen opprettholdes for den resterende behandlingsperioden på opptil ett år (52 uker). De totale legemiddelkostnadene er beregnet for hver uke for det første behandlingsåret (de første 52 ukene) og deretter summert. Øvrige kostnader er ikke inkludert i beregningene.

	Totale legemiddelkostnader per pasient for behandling det første året (maksimal AUP ekskl. mva.)
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	1 151 368,40 NOK
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	89 738,12 NOK
Jakavi (ruksolitinib)	632 395,28 NOK

Legemiddelverket mener at resultatene fra de innsendte indirekte sammenlikningene som er gjort er av en slik usikkerhetsgrad at de ikke kan benyttes som utgangspunkt for videre analyser, der ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknes med peginterferon alfa-2a (Pegasys) i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter under 60-65 år (gruppe 1), og med ruksolitinib (Jakavi) i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) til andrelinjebehandling hos eldre pasienter over 60-65 år (gruppe 2). Den relative effekten av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sammenliknet med de aktuelle komparatorene kan på dette grunnlaget ikke etableres og anses følgelig for å ikke være tilstrekkelig dokumentert. Dette skyldes metodologiske utfordringer knyttet til den praktiske gjennomføringen av de indirekte sammenlikningene, som beskrevet ovenfor. Legemiddelverket har derfor ikke gått videre med de helseøkonomiske analysene innlevert av AOP, og ikke validert eller formelt godtatt innsendte helseøkonomiske analyser og modeller, heller ikke inputdata som er brukt i innsendt modell.

Legemiddelverket kan følgelig ikke kvantifisere inkrementell kostnadseffektivitet (IKER), når behandlingen sammenliknes med behandling med peginterferon alfa-2a (Pegasys) (gruppe 1) eller ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2), hos pasienter med PV uten symptomatisk splenomegali.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør AOP 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.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i metodevurderingen. De har estimert et pasientanslag på om lag 100-150 pasienter som er aktuelle for behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi) hvert år, men det er ikke angitt hvor mange pasienter som tilhører hver aldersgruppe. Det er derfor uklart i hvilken grad hhv. peginterferon alfa-2a (Pegasys) eller ruksolitinib (Jakavi) blir fortrengt dersom ropeginterferon alfa-2b (Besremi) blir besluttet innført. Sykehusinnkjøp vurderer at innføring av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) sannsynligvis vil medføre en merkostnad, men størrelsen avhenger av hva doseringen av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) vil være i klinisk praksis, samt om det er mest peginterferon alfa-2a (Pegasys) eller ruksolitinib (Jakavi) som blir fortrengt.

Oppsummering

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering for ropeginterferon-alfa-2b (Besremi) til behandling polycytemia vera. Med tilbudt pris blir legemiddelkostnaden for et års behandling [redacted] Årskostnaden sammenlignet med komparatorene [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ropeginterferon-alfa-2b (Besremi) blir besluttet innført til behandling av polycytemia vera på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon i andre land

- **Sverige:** ingen informasjon
- **Danmark:** Besluttet ikke innført. Medicinrådet anbefaler ikke ropeginterferon-alfa-2b til behandling af blodkræftsygdommen polycytæmia vera. Det er ikke dokumenteret, at ropeginterferon-alfa-2b er mere effektivt end de nuværende behandlinger, men behandlingen kan være forbundet med færre bivirkninger. Samlet set vurderer Medicinrådet dog, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den dokumenterede effekt.
- **Skottland (SMC):** Besluttet ikke innført. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) is not recommended for use within NHSScotland. In a phase III study, ropeginterferon alfa-2b failed to demonstrate non-inferiority to hydroxycarbamide in treatment-naïve patients who required cytoreductive therapy and in patients who had a partial response to hydroxycarbamide. The submitting company did not present a sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC
- **England (NICE/NHS):** Metodevurdering pågår, sist oppdatert informasjon 16.01.2020

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport **metodevurderingen**

NYE METODER

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

Kopi:
Fagdirektørsekretariatet v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Oslo, 05.05.2023

Sak til beslutning: ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) - Behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2017_097: Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) - Behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.05.2023 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

ID2017_097 Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.10.2017
Oppdrag gitt av Bestillerforum	20.11.2017, oppdatert 26.10.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	15.02.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	05.05.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23.08.2021 Medisinske fageksperter kontaktet for første gang 04.03.2022 LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket 19.11.2022
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	18.03.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12.09.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	20.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	574 dager hvorav 187 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 387 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	15.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10.03.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	21.04.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	24.04.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	41 dager hvorav 38 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	25.04.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 24.april.2023

ID2017_097: Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) Behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 20.03.2023. Legemiddelverket har vurdert to innsendte indirekte sammenligninger for to pasientgrupper: 1) ropeginterferon alfa-2b (ropeg-IFN-α) sammenlignet med peginterferon-alfa-2a (peg-IFN-α) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter <60-65 år og 2) ropeg-IFN-α sammenlignet med ruksolitinib til andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år.

Legemiddelverket vurderer at peg-IFN-α (Pegasys) er relevant komparator for gruppe 1 og peg-IFN-α (Pegasys) eller ruksolitinib (Jakavi) er relevant komparator for gruppe 2.

Legemiddelverket skriver: Den relative effekten av Besremi sammenliknet med de aktuelle komparatorene kan på dette grunnlaget ikke etableres og anses følgelig for å ikke være tilstrekkelig dokumentert. Dette skyldes metodologiske utfordringer knyttet til den praktiske gjennomføringen av de indirekte sammenlikningene, der f.eks. pasientpopulasjonene i de inkluderte studiene som inngår i de innsendte analysene ikke er tilstrekkelig sammenliknbare eller mulig å matche med hverandre.

Pristilbud

AOP Health har 21.04.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
495597	Ferdigfylt penn 250 mikrogram/0,5ml	30 621,50 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 596 693 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 500 mg annenhver uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Besremi er om lag [redacted] RHF-AUP. Stabiliseringsdose kan være lavere enn maksdose for en andel pasienter, og kostnadene vil da være lavere.

Kostnadseffektivitet

De aktuelle legemidlene titreres opp innledningsvis, slik at første års dosering er noe lavere enn påfølgende behandlingsår. Sykehusinnkjøp har beregnet årskostnad i påfølgende behandlingsår med maks dosering. Ingen av komparatorene er metodevurdert for polycytemia vera.

Legemiddel	RHF AUP ekskl mva
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	[redacted]
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	
Jakavi (ruksolitinib)	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i metodevurderingen. De har estimert et pasientanslag på om lag 100-150 pasienter som er aktuelle for behandling med Besremi hvert år, men det er ikke angitt hvor mange pasienter som tilhører hver aldersgruppe. Det er derfor uklart i hvilken grad hhv. peg-IFN-α eller ruksolitib blir fortrengt dersom ropeg-IFN-α blir besluttet innført. Sykehusinnkjøp vurderer at innføring av Besremi sannsynligvis vil medføre en merkostnad, men størrelsen avhenger av hva doseringen av Besremi vil være i klinisk praksis, samt om det er mest Pegasys eller Jakavi som blir fortrengt.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ropeginterferon-alfa-2b blir besluttet innført til behandling av polycytemia vera på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av ropeginterferon-alfa-2b (Besremi) i andre land

Sverige: ingen informasjon

Danmark: Besluttet ikke innført. Medicinrådet anbefaler ikke ropeginterferon-alfa-2b til behandling af blodkræftsygdommen polycytæmia vera. Det er ikke dokumenteret, at ropeginterferon-alfa-2b er mere effektivt end de nuværende behandlinger, men behandlingen kan være forbundet med færre bivirkninger. Samlet set vurderer Medicinrådet dog, at omkostningerne til behandlingen er for høje i forhold til den dokumenterede effekt.

Skottland (SMC): Besluttet ikke innført. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi®) is not recommended for use within NHSScotland. In a phase III study, ropeginterferon alfa-2b failed to demonstrate non-inferiority to hydroxycarbamide in treatment-naïve patients who required cytoreductive therapy and in patients who had a partial response to hydroxycarbamide. The submitting company did not present a sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår, sist oppdatert informasjon 16.01.2020

Oppsummering

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering for ropeginterferon-alfa-2b til behandling polycytemia vera. Med tilbudt pris blir legemiddelkostnaden for et års behandling [redacted] Årskostnaden sammenlignet med komparatorene er [redacted]

Dersom ropeginterferon-alfa-2b blir besluttet innført til behandling av polycytemia vera på møte i Beslutningsforum 22.05.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.07.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Sivertsen
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	15.03.2023	Ferdig rapport: 21.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10.03.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.04.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	24.04.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	41 dager hvorav 38 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 066 – 2023 ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling – ny pris

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_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling – ny pris.*

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

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

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende

endometrie-karsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

2. Prisen på kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling – ny pris.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling – ny pris

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.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometrie-karsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Prisen på kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn
Saken er en vurdering av nytt pristilbud.

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet

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

i henhold til bestilling *ID2021_080 pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling*, og godkjente preparatomtaler. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD. MSD representerer også legemiddelfirma Esai som markedsfører Lenvima.

Dostarlimab (Jemperli) ble innført til behandling av pasienter med tilbakevendende eller fremskreden *dMMR /MSI-H* endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime (ID2020_086) etter metodevurderingen av pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima) ble utført. Dette kan ha innvirkning på pasienter det er vil kunne være aktuelt å behandle med pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima), budsjettvirkninger og dagens behandling.

Tidligere beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (Sak 117-2022)

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

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
Endometriekreft er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. I 2020 var det registrert 764 nye tilfeller av endometriekreft i Norge og 91 kvinner døde samme år av sykdommen. Sykdommen rammer kvinner i aldersgruppen 65 til 69 år, og oppstår sjeldent hos kvinner yngre enn 40 år. Endometriekreft deles inn i stadier i henhold til FIGO [1]. Ved stadium I og II er tumor begrenset til livmor. Ved stadium III er det lokale og/eller regionale tumorspredninger. Ved stadium IV har kreftcellene spredd seg til bukhulen og via lymfesystemet til andre organer. Pasienter med stadium III/IV har avansert endometriekreft.

Tall fra årene 2016-2020 viser at for alle typer og stadier av livmorkreft, lever om lag 86 % av kvinnene i 5 år eller mer etter stilt diagnose. 97 % av pasientene med tumor begrenset lokalt til livmor blir helbredet. Pasienter med avansert sykdom (stadium III/IV) har en 5-års overlevelse på henholdsvis 69 % og 41 %. Selv om endometriekreft som regel diagnostiseres tidlig og pasientene har høy totaloverlevelse, får ca. 20 % av pasientene residiv. Pasienter med avansert (stadium III/IV) eller tilbakevendende sykdom har dårlig prognose.

Alvorlighet og prognosetap
Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at alvorlighetsgraden ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 16 QALYs ved aktuell indikasjon.

Pasientgrunnlag i Norge
Kliniske eksperter har tidligere anslått at 120-160 pasienter ved denne indikasjonen kan være aktuelle for behandling med pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima) årlig i Norge. MSD har angitt et lavere anslag på 51 pasienter årlig.

[1] The International Federation of Gynecology and Obstetrics

Som nevnt ovenfor har dostarlimab (Jemperli) blitt innført til behandling av pasienter med tilbakevendende eller fremskreden *dMMR /MSI-H* endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime (ID2020_086) etter metodevurderingen av pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima) ble utført. Det vil kunne ha innvirkning på pasienter det er aktuelt å behandle med pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima).

Behandling med de aktuelle legemidlene (Keytruda + Lenvima)

Indikasjon

Pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib til behandling av avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom hos voksne som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab (Keytruda) er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til PD-1-reseptoren og forsterker T-celleresponsen ved å blokkere bindingen til PD-L1 og PD-L2. Lenvatinib (Lenvima) er en reseptortyrosinkinase-hemmer som hemmer kinaseaktiviteten til flere typer vaskulær endotelvekstfaktor-reseptorer (VEGFR). I prekliniske studier har lenvatinib (Lenvima) vist større antitumoraktivitet i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff sammenlignet med monoterapi.

Dosering

Anbefalt dose for lenvatinib (Lenvima) er 20 mg oralt én gang daglig, kombinert med pembrolizumab (Keytruda) enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke, administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Kombinasjonsbehandlingen gis inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert for kombinasjonsbehandlingen med lenvatinib (Lenvima) og pembrolizumab (Keytruda) er hypertensjon, diaré, hypotyreose, kvalme, redusert appetitt, oppkast, fatigue, vekttap, artralgi, proteinuri, forstoppelse, hodepine, urinveisinfeksjon, dysfoni, abdominalsmerter, asteni, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, stomatitt, anemi, økt lipase, anemi og hypomagnesemi. For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalene for Keytruda og Lenvima.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for gynekologisk kreft oppdatert i 2023. Endometriekreft behandles primært med kirurgi. Etter operasjon vurderes pasienten ut ifra stadium og risiko for residiv til hormon-, strålebehandling eller kjemoterapi. Det er ingen etablert klinisk standard for kjemoterapibehandling i andre linje. Kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel er som regel førstevalget, men enkeltstoffbehandling kan også være aktuelt. Det er usikkert om enkeltstoffbehandling har tilsvarende- eller mindre effekt enn kombinasjonsbehandling.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på den randomiserte fase III-studien KEYNOTE-775, der pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) er sammenlignet med kjemoterapi (doksorubicin eller paklitaksel). I studien ble det inkludert 827 pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft som hadde progrediert etter én eller to platinabaserte behandlinger. Behandling med pembrolizumab og lenvatinib fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller for pembrolizumab et maksimum på 24 måneder.

Studien viste statistisk og klinisk signifikant bedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) med median PFS på 7,2 måneder i pembrolizumab/lenvatinib-gruppen mot 3,8 måneder i

kjemoterapigruppen. For totaloverlevelse (OS) var det også signifikant bedre resultater med median OS på 18,3 måneder i pembrolizumab/ lenvatinib-gruppen mot 11,4 måneder i kjemoterapigruppen.

Av pasienter som ble inkludert i studien hadde 84% pMMR tumorstatus (mismatch repair proficient) og 16% dMMR tumorstatus. Effektresultater fra MMR subgruppene (randomiseringen stratifisert med MMR status) var i samsvar med de samlede studieresultatene.

Studiens pasientpopulasjon anses som representativ for den forventede norske pasient-populasjonen, men i norsk klinisk praksis vil aktuell pasientpopulasjon hovedsakelig motta kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel. Etter konsultasjon med kliniske eksperter, mener Legemiddelverket at komparator fra KEYNOTE-775 er relevant for norske forhold. De kliniske ekspertene vurderer at enkeltstoffbehandling har dårligere effekt enn kombinasjons-behandling med karboplatin og paklitaksel som er førstevalget for aktuell pasientpopulasjon i Norge. Effektestimatene til komparatorarmen i studien og analysen kan dermed være noe underestimert i forhold til behandlingspraksis i Norge.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er hovedsakelig de samme som i MSD sin basecase analyse, med noen endringer. Det vises til metodevurderingen for nærmere beskrivelse av forutsetningene og den helseøkonomiske modellen.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (hovedanalysen) gir en beregnet merkostnad for pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med dagens standardbehandling på om lag 1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) ved bruk av maksimal AUP.

I scenario- og sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse har framskrivning av totaloverlevelse, legemiddelkostnadene for pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima), dose-intensitet og fjerning av maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder for pembrolizumab (Keytruda) størst betydning for resultatet.

Legemiddelverkets vurdering

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men det kan ikke utelukkes at pasientene i komparator-armen i studien er noe underbehandlet sammenlignet med norsk klinisk praksis. Det kan føre til at mereffekten av kombinasjonsbehandlingen er overestimert i analysen, noe som medfører at kostnaden per QALY som er beregnet i metodevurderingen vil være underestimert. Dette anses som den største usikkerheten i analysen.

OS og PFS data fra studien hadde en tilstrekkelig modenhet til å brukes i en helseøkonomisk analyse. Valg av mest plausibel OS-framskrivningskurve var utfordrende på grunn av mangel på langtids overlevelsesdata for den aktuelle pasientpopulasjonen. Resultater fra en ekstern enarmet fase Ib/ II studie av pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima) med noe lengre oppfølgingstid hos en lignende pasientpopulasjon støtter kurvevalget i Legemiddelverkets hovedanalyse. Alternativ klinisk plausibel OS-framskrivnings-kurve vises i sensitivitetsanalyser. Det henvises til metodevurderingen for nærmere beskrivelse.

En randomisert, fase III-studie som sammenlikner pembrolizumab (Keytruda) og lenvatinib (Lenvima) mot karboplatin og paklitaksel i førstelinje, er pågående og forventes ferdig i april 2023.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandørene MSD og Eisai 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.

Oppsummering

[redacted]

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda)/lenvatinib (Lenvima) i andre land

- Sverige: […] för vuxna med avancerad eller recidiverande endometriecancer med sjukdomsprogression under eller efter platinabaserad behandling **bör Keytruda i kombination med lenvatinib användas**, oavsett behandlingslinje, när patienten inte är kandidat för kurativ kirurgi eller strålning. För patienter med dMMR eller MSI-H utgör dock Jemperli ett behandlingsalternativ. 17.02.2023.
- Danmark: Medicinrådet **anbefaler ikke** lenvatinib i kombination med pembrolizumab til fremskreden (avanceret) kræft i livmoderslimhinden efter tidligere behandling med platinholdig kemoterapi […] Medicinrådet vurderer samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje. 30.03.2023.
- Skottland (SMC): pembrolizumab (Keytruda®) **is accepted for restricted** use within NHSScotland. Restriction: treatment with pembrolizumab is subject to a two-year clinical stopping rule. 10.10.2022.
- England (NICE/NHS): **Under vurdering**. Forventet publiseringsdato 31.05.2023.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport Metodevurdering ID2021_080

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

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

LOGG	**Dato/Saksbehandlingstid**
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.06.2021, oppdatert 09.03.2022
Beslutning første gang i nye metoder	26.09.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.09.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	28.03.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	31.03.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	187 dager hvorav 184 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	31.03.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

• Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 31. mars 2023

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

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering datert 08.07.2022 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib i henhold til bestilling og godkjente preparatomtaler.

Endometriekarsinom rammer først og fremst kvinner etter overgangsalderen og har en insidens på om lag 800 nye pasienter pr år i Norge. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med mente initialt at mellom 120 og 160 pasienter pr år vil være aktuelle for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og lenvatinib til den aktuelle indikasjonen. Etter denne vurderingen har dostarlimab (Jemperli) blitt innført til deler av indikasjonen (ID2020_086) noe som sannsynligvis gjør at antall aktuelle pasienter er noe redusert.

Effektdokumentasjonen for kombinasjonsbehandlingen er basert på den randomiserte fase III-studien KEYNOTE-775, der pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib er sammenlignet med kjemoterapi (doksorubicin eller paklitaksel etter behandlers valg). Studien viste signifikant bedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) med median PFS 7,2 mnd i pembro/lenva-gruppen mot 3,8 mnd i kjemo-gruppen. For totaloverlevelse (OS) var det også signifikant bedre resultater med median OS 18,3 mnd i pembro/lenva-gruppen mot 11,4 mnd i kjemo-gruppen.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har konsultert bemerker at dagens praksis i Norge vil være kombinasjonsbehandling med karboplatin *og* paklitaksel, mens pasientene i komparatorarmen i KEYNOTE-775 kun fikk monoterapi, noe som kan gi dårligere effekt. Legemiddelverket har

konkludert med at komparator fra KEYNOTE-775 er relevant nok for norske forhold men at det er sannsynlig at effektestimatene til komparatorarmen i studien kan være noe undervurdert. En randomisert, fase III-studie som sammenlikner pembrolizumab og lenvatinib mot karboplatin og paklitaxel i førstelinje, er pågående og forventes ferdig våren 2023.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 26.09.2022

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

Sykehusinnkjøp har i etterkant gjenopptatt forhandlingene med leverandørene. [redacted]

Pristilbud

MSD har 01.07.2022 bekreftet at følgende pris for Keytruda [redacted] skal legges til grunn for den videre prosessen. Eisai har 28.03.2022 tilbudt følgende pris for Lenvima.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
585359	Keytruda 25 mg/ml, 1x4 ml	38 764,80 NOK	[redacted]
582004	Lenvima kapsler 4 mg, 30 stk	20 699,40 NOK	
147902	Lenvima kapsler 10 mg, 30 stk	20 699,40 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad for kombinasjonsbehandlingen på om lag 1 851 200 NOK med maks AUP og [redacted] med tilbudt RHF-AUP. Månedskostnaden for kombinasjonsbehandlingen er [redacted] med tilbudt RHF-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering Keytruda 200 mg iv hver 3. uke og Lenvima 20 mg peroralt daglig i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på ca 16 QALYs.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP ekskl. mva.	1 444 000 NOK/QALY
Tilbudt RHF-AUP mottatt 28.03.2023 ekskl. mva.	[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser ved å ta i bruk pembrolizumab/lenvatinib til avansert endometriekarsinom i andrelinje. Det er ikke gjort nye beregninger etter at forventet pasientantall ble justert noe ned.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	200 millioner NOK
Tilbudt RHF-AUP inkl. mva.	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

[redacted] Dersom det blir besluttet i Beslutningsforum 24.04.2023 at kombinasjonen pembrolizumab/ lenvatinib kan innføres i spesialisthelsetjenesten til aktuell indikasjon, vil legemiddelkombinasjonen kunne forskrives fra 01.06.2023.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda)/lenvatinib (Lenvima) i andre land

Sverige: […] för vuxna med avancerad eller recidiverande endometriecancer med sjukdomsprogression under eller efter platinabaserad behandling **bör Keytruda i kombination med lenvatinib användas**, oavsett behandlingslinje, när patienten inte är kandidat för kurativ kirurgi eller strålning. För patienter med dMMR eller MSI-H utgör dock Jemperli ett behandlingsalternativ. 17.02.2023. [1]

Danmark: Medicinrådet **anbefaler ikke** lenvatinib i kombination med pembrolizumab til fremskreden (avanceret) kræft i livmoderslimhinden efter tidligere behandling med platinholdig kemoterapi.[…] Medicinrådet vurderer samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje. 30.03.2023. [2]

Skottland (SMC): pembrolizumab (Keytruda®) **is accepted for restricted** use within NHSScotland. Restriction: treatment with pembrolizumab is subject to a two-year clinical stopping rule. 10.10.2022. [3]

England (NICE/NHS): **Under vurdering**. Forventet publiseringsdato 31.05.2023. [4]

Oppsummering

[redacted] Dersom kombinasjonsbehandlingen med Keytruda og Lenvima til aktuell indikasjon innføres i Beslutningsforum 24.04.2023 kan behandlingen tas i bruk fra 01.06.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.06.2022	Nei i BF 26.09.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.09.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	28.03.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	31.03.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	187 dager hvorav 184 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	

[1] https://janusinfo.se/download/18.1e732a371864ac454343cf8c/1676634100607/Keytruda-Lenvima-vid-endometriecancer-230217.pdf

[2] Lenvatinib (Lenvima) i komb. med pembrolizumab (Keytruda) (medicinraadet.dk)

[3] pembrolizumab (Keytruda) (scottishmedicines.org.uk)

[4] Project information | Pembrolizumab with lenvatinib for previously treated advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer [ID3811] | Guidance | NICE

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 067 – 2023 ID2021_100 Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned – revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2021_100 Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned – 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. Eptinezumab (Vyepti) innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk migrene med følgende vilkår.

    - Kronisk migrene: minst 15 hodepinedager hver måned, hvorav minst 8 dager er migrenedager, over en periode på mer enn 3 måneder
    - Behandlingen kan kun forskrives av spesialist i nevrologi ved offentlig sykehus
    - Krav til tidligere behandling:
    - Forebyggende behandling fra minst tre legemiddelklasser skal være forsøkt, se aktuelle legemiddelklasser nedenfor

- Tidligere behandling med minst to subkutane CGRP-hemmere skal være forsøkt enten:
    - erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) eller galkanezumab (Emgality)
- Behandlingen skal dokumenteres i hodepinedagbok og evalueres etter 12 uker. Pasienter som ikke opplever effekt, skal ikke lenger ha behandlingen
- Hvis legen opplyser at pasienten har hatt medikamentoverforbrukshodepine (MOH), skal det dokumenteres i journal at det er gjennomført medikamentavvenning

Forebyggende behandling skal være forsøkt. Legemidlene må omfattes av listen under, og være fra minst tre av de aktuelle legemiddelklassene. Det kan bare gjøre unntak hvis det er tungtveiende medisinske hensyn til at minst tre ikke kan forsøkes. Legen må da ta stilling til og begrunne minst ett legemiddel fra alle åtte legemiddelklassene under.

<u>Aktuelle legemiddelklasser:</u>

- Betablokker med ATC-kode C07AB02 (metoprolol), C07AB03 (atenolol) eller C07AA05 (propranolol)
- Antiepileptika med ATC-kode N03AG01 (valproat) eller N03AX11 (topiramat)
- Angiotensin II-reseptorantagonist med ATC-kode C09CA06 eller C09DA06 (kandesartan)
- ACE-hemmer med ATC-kode C09AA03 eller C09BA03 (lisinopril)
- Kalsiumkanalblokker med ATC-kode N07CA03 (flunarizin)
- Antidepressiva med ATC-kode N06AA09 (amitriptylin) eller N06AX16 (venlafaksin)
- Sentraltvirkende antiadrenergikum med ATC-kode N02CX02 eller C02AC01 (klonidin)
- Perifert virkende muskelrelakserende med ATC-kode M03AX01 (botulinumtoksin A)

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 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_100 Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned – revurdering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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_100 Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned – revurdering

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.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at eptinezumab (Vyepti) kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk migrene med følgende vilkår.

- **Kronisk migrene:** minst 15 hodepinedager hver måned, hvorav minst 8 dager er migrenedager, over en periode på mer enn 3 måneder
- Behandlingen kan kun forskrives av spesialist i nevrologi ved offentlig sykehus
- **Krav til tidligere behandling**:
- Forebyggende behandling fra minst tre legemiddelklasser skal være forsøkt, se aktuelle legemiddelklasser nedenfor
- Tidligere behandling med minst to subkutane CGRP-hemmere skal være forsøkt enten:
    - erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) eller galkanezumab (Emgality)
- Behandlingen skal dokumenteres i hodepinedagbok og evalueres etter 12 uker. Pasienter som ikke opplever effekt, skal ikke lenger ha behandlingen
- Hvis legen opplyser at pasienten har hatt medikamentoverforbrukshodepine (MOH), skal det dokumenteres i journal at det er gjennomført medikamentavvenning

Forebyggende behandling skal være forsøkt. Legemidlene må omfattes av listen under, og være fra minst tre av de aktuelle legemiddelklassene. Det kan *bare* gjøre unntak *hvis det er tungtveiende* medisinske hensyn til *at minst tre ikke kan forsøkes. Legen må da ta stilling til og begrunne minst ett legemiddel fra alle åtte legemiddelklassene under.*

Aktuelle legemiddelklasser:

- Betablokker med ATC-kode C07AB02 (metoprolol), C07AB03 (atenolol) eller C07AA05 (propranolol)
- Antiepileptika med ATC-kode N03AG01 (valproat) eller N03AX11 (topiramat)
- Angiotensin II-reseptorantagonist med ATC-kode C09CA06 eller C09DA06 (kandesartan)
- ACE-hemmer med ATC-kode C09AA03 eller C09BA03 (lisinopril)
- Kalsiumkanalblokker med ATC-kode N07CA03 (flunarizin)
- Antidepressiva med ATC-kode N06AA09 (amitriptylin) eller N06AX16 (venlafaksin)
- Sentraltvirkende antiadrenergikum med ATC-kode N02CX02 eller C02AC01 (klonidin)
- Perifert virkende muskelrelakserende med ATC-kode M03AX01 (botulinumtoksin A)

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn
Saken gjelder oppdatering av pris samt innspill fra fagmiljø i henhold til tidligere beslutning i Beslutningsforum for nye metoder:

Tidligere beslutning i Beslutningsforum for nye metoder

13.02.2023 (Sak 012-2023)

1. Eptinezumab (Vyepti) innføres ikke som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned.
2. Det er ikke dokumenterte fordeler med eptinezumab (Vyepti) som kan tilsi at behandlingskostnadene kan være høyere enn for andre godkjente kalsitonin-genrelatert peptid (CGRP)-hemmere til behandling av kronisk migrene.

24.04.2023 (Sak 047-2023)
Saken trekkes.

Beslutningsforum ønsket å få mer innspill om behov for bruken av eptinezumab (Vyepti), men også kunne forberede fagmiljøene bedre på en eventuell beslutning om innføring.

Norsk nevrologisk forening har gitt følgende tilbakemelding vedrørende bruk av eptinezumab (Vyepti):

- *Totaleffekten vurderes som noenlunde lik som for andre CGRP-hemmere*
- *Det er en rask innsettende virkning, og eptinezumab (Vyepti) kan da benyttes for aktuell pasientpopulasjon ved behov for akuttinnleggelse på sykehus, der alternativet nå er prednisolon etc., og kan dermed forkorte liggetid*
- *Infusjon hver 3. måned må organiseres via sykehusavdelingene*
- *Kan brukes på de som ikke ønsker månedlige stikk og får lokale reaksjoner på de andre CGRP-hemmerne*
- *Prismessig samme nivå som andre CGRP-hemmerne, er sykehusfinansiert, ikke via folketrygden ved bruk på sykehus, noe høyere kostnader til administrasjon av legemiddelet totalt sett*
- *En del hypersensitivitet/anafylaksi er rapportert*

- *Oppsummert vurderes eptinezumab (Vyepti) som nyttig da det har potensielle gunstige egenskaper som skiller seg ut fra de andre CGRP-hemmerne.*

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har tidligere i henhold til bestilling ID2021_100 utarbeidet et forenklet notat i saken. H. Lundbeck A/S (Lundbeck) leverte den 14.01.2022 inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp B) for ID2021_100. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderte Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2021_100 forenkles ytterligere.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Lundbeck. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om eptinezumab (Vyepti) til profylakse mot migrene. Lundbeck har levert et separat notat til saken.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at eptinezumab (Vyepti), som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned, har en nytte som overstiger risikoen.

Behandlingsprinsippet (CGRP-hemmer) er kjent fra før. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre CGRP-hemmere til samme indikasjon. Dette er erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) og galkanezumab (Emgality), som folketrygden har finansieringsansvaret for. Erenumab[1] ble metodevurdert først, og erenumab kombinert med standard støttebehandling (triptaner, smertestillende, antiemetika) ble sammenlignet med standard støttebehandling alene i en kostnad per QALY-analyse. Erenumab var deretter komparator i metodevurderingene av fremanezumab[2] og galkanezumab[3], og basert på indirekte sammenligninger oppsummerte Legemiddelverket at det ikke er vist forskjeller i effekt mellom fremanezumab og erenumab, og heller ikke mellom galkanezumab og erenumab.

En eventuell innføring av eptinezumab (Vyepti) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et oppdatert prisnotat basert på nytt pristilbud mottatt 23. mars 2023. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.
Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra Legemiddelverkets notat[4] og metodevarselet[5]
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag
Migrene er en hodepineforstyrrelse karakterisert av pulserende hodepineanfall som varer 4 - 72 timer. Smertene er ofte ledsaget av kvalme og brekninger, lysskyhet og lydfølsomhet som blir verre ved fysisk anstrengelse. Den eksakte årsaken er ikke kjent, men migrene kan utløses av for eksempel stress, hormonforandringer eller visse typer mat og drikke. Diagnostiseringen i Norge følger International Headache Society (IHS) sin klassifisering av hodepineforstyrrelser (ICHD-3), hvor det skilles mellom migrene med og uten aura samt kronisk migrene. For at migrenen skal betegnes som kronisk må pasienten ha minst 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 migrenedager som oppfyller visse kriterier beskrevet i ICHD-3, over minst 3 måneder. Migrene som ikke er kronisk omtales ofte som episodisk migrene. Nesten 20 prosent opplever et eller flere migreneanfall i løpet av livet. Forekomsten er høyest blant kvinner ved 40 års alder.

Behandling med eptinezumab (Vyepti)
Aktuell indikasjon
Profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned

[1] Refusjonsrapport Aimovig (erenumab)
[2] Refusjonsrapport Ajovy (fremanezumab)
[3] Refusjonsrapport Emgality (galkanezumab)
[4] Notat ID2021_100 Eptinezumab (Vyepti)
[5] ID2021_100_Eptinezumab til profylakse av migrene hos voksne (metodevarsel).pdf (nyemetoder.no)

Virkningsmekanisme
Eptinezumab (Vyepti)er et humanisert monoklonalt antistoff som binder seg til kalsitonin-genrelatert peptid (CGRP) liganden og blokkerer dens binding til reseptoren som antas å sende signaler som forårsaker smerte.

Dosering
Eptinezumab (Vyepti) er den første CGRP-hemmeren som administreres ved intravenøs infusjon. Den anbefalte dosen er 100 mg hver 12. uke. Noen pasienter kan få bedre effekt av 300 mg hver 12. uke. Behandlingsnytte bør vurderes 6 måneder etter oppstart av behandlingen.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene (≥ 1/100 til < 1/10) i de kliniske studiene var nasofaryngitt, overfølsomhetsreaksjoner og fatigue.
For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for eptinezumab Vyepti.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
Målet med behandling er å redusere smertene under anfallene og å forebygge eller redusere antall anfall. Det finnes p.t. ingen nasjonale retningslinjer for forebyggende behandling av migrene, men medikamentell forebygging vurderes hos pasienter med tre eller flere anfall i måneden, særlig hvis de er langvarige eller responderer dårlig på akuttbehandling. Betablokkere er vanligvis førstevalg (propranolol, metoprolol, timolol og atenolol), dernest kandesartan, topiramat og amitryptilin. Ved kronisk migrene kan botulinumtoksin vurderes ved manglende effekt av tre ulike typer av medikamentell profylakse. Det samme gjelder CGRP-hemmere, som kan brukes hos de med fire eller flere migrenedager per måned. Siden medikamentene er svært kostbare ytes det kun refusjon for CGRP-hemmere til en begrenset pasientgruppe.

Følgende CGRP-hemmere er tilgjengelige til behandling av **kronisk** migrene:
- Erenumab (Aimovig)
- Fremanezumab (Ajovy)
- Galkanezumab (Emgality)

Til pasienter med **kronisk** migrene kan folketrygden yte stønad på blå resept til erenumab, fremanezumab og galkanezumab etter individuell søknad. Individuell stønad forutsetter at vilkårene som er fastsatt av Statens legemiddelverk er oppfylt. Hovedpunktene i vilkårene er:

- **Kronisk migrene:** minst 15 hodepinedager hver måned, hvorav minst 8 dager er migrenedager, over en periode på mer enn 3 måneder.
- Tidligere behandling: forebyggende behandling fra minst tre legemiddelklasser skal være forsøkt.
- Behandlingen skal dokumenteres i hodepinedagbok og evalueres etter 12 uker. Pasienter som ikke opplever effekt, har ikke lenger rett til stønad på blå resept.
- Spesialistkrav: Søknad fra spesialist i nevrologi (evt. barnesykdommer for barn < 18 år), eller en lege ved et offentlig sykehus.

For fullstendige vilkår, se: Erenumab - Helsedirektoratet, Fremanezumab – Helsedirektoratet og Galkanezumab – Helsedirektoratet. Dette er gjeldende refusjonsvilkår fra 01.01.2023.

Erenumab og fremanezumab er også metodevurdert til profylaktisk behandling av høyfrekvent episodisk migrene (8-14 migrenedager per måned). For denne subgruppen konkluderte Legemiddelverket med at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

Effektdokumentasjon
Sikkerhet og effekt av eptinezumab (Vyepti) er undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier. I PROMISE 1 hadde pasientene episodisk migrene (≥ 4 og ≤ 14 hodepinedager per måned, hvorav ≥ 4 migrenedager) og i PROMISE 2 hadde pasientene kronisk

migrene (≥ 15 til ≤ 26 hodepinedager per måned, hvorav ≥ 8 migrenedager). Studiepasientene ble randomisert til å få placebo, 100 mg eptinezumab eller 300 mg eptinezumab hver 12. uke i 48 uker/4 infusjoner (PROMISE 1) eller 24 uker/2 infusjoner (PROMISE 2). Det primære effektendepunktet i begge studiene var gjennomsnittlig endring fra baseline i antall månedlige migrenedager (MMD) over ukene 1–12. Se resultater i tabellene under.

MMD i PROMISE 1 (episodisk migrene):

MMD	**Eptinezumab 100 mg N=221**	**Eptinezumab 300 mg N=222**	**Placebo N=222**
Baseline	8,7	8,6	8,4
Gjennomsnittlig endring uke 1-12	-3,9	-4,3	-3,2
Forskjell fra placebo	-0,7 (95 % KI -1,3, -0,1) p=0,0182	-1,1 (95 % KI -1,7, -0,5) p=0,0001)	

MMD i PROMISE 2 (kronisk migrene):

MMD	**Eptinezumab 100 mg N=356**	**Eptinezumab 300 mg N=350**	**Placebo N=366**
Baseline	16,1	16,1	16,2
Gjennomsnittlig endring uke 1-12	-7,7	-8,2	-5,6
Forskjell fra placebo	-2,0 (95 % KI -2,9, -1,2) < 0,0001	-2,6 (95 % KI -3,5, -1,7) < 0,0001	

EMA oppsummerer i EPAR at eptinezumab har vist en statistisk signifikant og robust mereffekt (superiority) sammenlignet med placebo på både primære og de fleste sekundære utfallsmål.

Helseøkonomi
Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Lundbeck 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.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke dokumentert at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med eptinezumab (Vyepti) som kan rettferdiggjøre at eptinezumab (Vyepti) kan ha en høyere pris enn andre godkjente CGRP-hemmere til behandling av **kronisk** migrene (dvs. minst 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 dager er migrenedager, over en periode på mer enn 3 måneder). Når det gjelder effekten av eptinezumab (Vyepti) sammenlignet med andre CGRP-hemmere har den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) vurdert følgende: "*Although the difference on the primary efficacy endpoint was found to be rather modest, the size of treatment effect is in a range comparable to other anti-CGRP therapies recently authorised for the prevention of migraine in adults*." TLV i Sverige og Medicinrådet i Danmark har også vurdert at effekten av eptinezumab (Vyepti) er sammenlignbar med andre CGRP-hemmere.

I det tidligere saksnotatet fra fagdirektørene til Beslutningsforum for nye metoder (13.02.2023) ble det vist årskostnader ved ulike anslag på administrasjonskostnader forbundet med intravenøs infusjon.
Det ble her henvist til at det benyttes ulike anslag på administrasjonskostnader forbundet med intravenøs infusjon (i.v.) og subkutan injeksjon (s.c.) i forskjellige sammenhenger i Norge. I konkurransebestemmelsene for det pågående TNF/BIO anbudet (LIS 2206b) er merkostnaden ved intravenøs infusjon sammenlignet med subkutan injeksjon anslått til 1 500 NOK per behandling, mens administrasjonskostnadene ved intravenøs formulering og subkutan formulering i det pågående onkologianbudet (LIS 2207) er anslått til henholdsvis 2 969 NOK og 219 NOK. I Legemiddelverkets enhetsdatabase er administrasjonskostnadene ved intravenøs formulering og subkutan formulering anslått til henholdsvis 3 185 OK og 234 NOK. I den fullstendige metodevurderingen av MS-legemidler har Folkehelseinstituttet (FHI), ved vedlikeholdsdosering, anslått administrasjonskostnadene ved infusjon til 2 471 NOK og administrasjonskostnadene ved subkutan injeksjon til 31 NOK. Administrasjonskostnader per år, basert på de ulike kildene, ved behandling med eptinezumab (Vyepti) og de andre CGRP-hemmerne er vist i tabellen under.

Kilde	Enhetskostnad i.v.	Enhetskostnad s.c.	Merkostnad per år Vyepti vs CGRP*
LIS 2206b	N/A	N/A	6 500 NOK
LIS 2207	2 969 NOK	219 NOK	10 019 NOK
SLV	3 185 NOK	234 NOK	10 760 NOK
FHI	2 471 NOK	31 NOK	10 305 NOK

*basert på dosering hver 12. uke med eptinezumab (Vyepti) og hver 4. uke med de andre CGRP-hemmerne

I tillegg til økte administrasjonskostnader kan det skape kapasitetsutfordringer for sykehusene dersom mange nye pasienter blir henvist til behandling som krever intravenøs infusjon. Eventuelle kapasitetsutfordringer for sykehusene knyttet til infusjon er imidlertid ikke vurdert.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom eptinezumab (Vyepti) blir innført i Beslutningsforum 22.05.2023 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.07.2023.

Oppsummering
[redacted]

Informasjon om refusjon av eptinezumab (Vyepti) i andre land

- **Sverige:** Innført 19.11.22 med følgende begrensninger[6]:
  «Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.»

[6] Vyepti ingår i högkostnadsskyddet med begränsning - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV

- **Danmark:** Innført 24.11.2022 med følgende anbefaling[7]:
  «Medicinrådet anbefaler eptinezumab til forebyggende behandling af kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage pr. måned, heraf mindst 8 migrænedage) hos patienter, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum.
  Medicinrådet vurderer, at effekt og bivirkninger af eptinezumab er sammenlignelig med de antistoffer, patienterne får i dag. Medicinrådet ligestiller derfor eptinezumab med de øvrige CGRP-antistoffer, der er godkendt til kronisk migræne.
  Medicinrådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.»
- **Skottland (SMC):** ingen informasjon.
- **England (NICE/NHS):** pågående vurdering, anbefaling forventes 1. mars 2023.

Vedlegg og lenker:
1. Logg metodevurdering
2. Brev mottatt fra leverandør Lundbeck
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport Notat

[7] Eptinezumab (Vyepti) (medicinraadet.dk)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_100: Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned (revurdering)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.06.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	30.08.2021 Oppdatert 05.10.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	24.01.2022
Beslutning i nye metoder	13.02.2023 24.04.2023 (Saken trukket)
Sykehusinnkjøp mottatt nytt pristilbud	23.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	N/A
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	N/A
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	27.03.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	4 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	27.03.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

Oppdatert notat til Beslutningsforum om eptinezumab (Vyepti®)

Dette notatet er et vedlegg som del av informasjonsunderlaget til Beslutningsforums vurdering av eptinezumab (Vyepti®). Dokumentasjon i form av grafer og figurer fra de kliniske studiene er inkludert på neste side.

Dosering

Ved behandling med Vyepti® er anbefalt dose 100 mg (1 ml konsentrat til infusjonsvæske, til engangsbruk) hver 12. uke. I de pivotale studiene PROMISE 1 og PROMISE 2 ble dosene 100 mg og 300 mg prøvd ut, men det ble ikke observert signifikant forskjell i effekt mellom de to dosene. Av den grunn forventes det minimal bruk av 300 mg.

Det er pekt på at klinikere kan initiere en opptrapping til 300 mg dersom 100 mg ikke gir tilstrekkelig effekt i henhold til behandlingsmålene. Basert på DELIVER-studien, og ekspertanslag innhentet av TLV, er det anslått at 0,9% - 2,6% av pasient-populasjonen kan være relevante for behandling med 300 mg over tid (se Figur 3).

For å imøtekomme et eventuelt behov for opptrapping til 300 mg hos noen få pasienter har Lundbeck valgt å initiere lansering av en pakning som inneholder 300 mg Vyepti® (3 x 1 ml konsentrat til infusjonsvæske, til engangsbruk) i påvente av at en ny pakning med styrke 300 mg godkjennes. Pakningen som lanseres nå har et eget varenummer og skal ikke brytes for bruk til flere pasienter. Den er kun godkjent til behandling av pasienter der det vurderes opptrapping til 300 mg ved manglende respons av behandling med 100 mg etter minimum 12 ukers behandling (ref. SPC).

Administrasjon

Vyepti® er den første kalsitonin-genrelatert peptid (CGRP)-hemmeren som administreres som intravenøs infusjon. Administrasjon av eptinezumab er enkel og krever kun et standard infusjonssett, steril nål og sprøyte, samt 100 ml 0,9 % natriumklorid. Selve infusjonen gis over ca. 30 minutter (bruk av pumpe er ikke nødvendig), og etter infusjonen skylles slangen med minst 20 ml 0,9 % natriumklorid. Bivirkningsprofilen til Vyepti® gjør at det ikke kreves mer enn et minimum av monitorering, og det er heller ikke behov for å observere pasienten i etterkant. Dette skiller seg fra infusjon av en TNF-α-hemmer som for eksempel infliksimab (Remicade®) der infusjonstiden er på 1-2 timer, samt en påfølgende observasjonstid på 1-2 timer.

Vyepti® er på grunn av den enkle intravenøse administrasjonen også egnet for bruk hos private nevrologer, og flere avtalespesialister har uttrykt et ønske om å ta i bruk behandlingen.

For å imøtekomme den ekstra kostnaden til intravenøs behandling er det gitt en rabatt på både 100 mg og 300 mg Vyepti® som gjør at behandlingskostnadene ikke blir høyere enn andre godkjente kalsitonin-genrelatert peptid (CGRP)-hemmere til behandling av kronisk migrene.

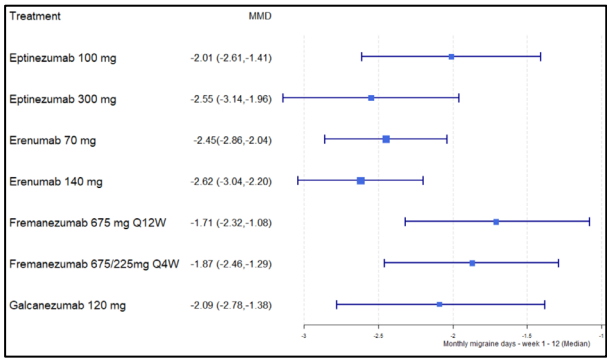
Klinikere etterspør Vyepti®

En rekke klinikere har etterspurt Vyepti® og vil gjerne ta det i bruk til sine pasienter. Nevrologene vi har vært i kontakt med ser behovet for flere behandlingsalternativer, da det fortsatt er mange pasienter som ikke når behandlingsmålene eller opplever bivirkninger med dagens behandlingsalternativer. Dette bekrefter også tallene fra reseptregisteret som viser at 32 % av pasientene som starter med en kalsitonin-genrelatert peptid (CGRP)-hemmer bytter til en annen (Reseptregisteret januar 2022).

Nevrologene i Norge som behandler migrene, og har sett dataene på Vyepti®, er spesielt positive til den raskt innsettende effekten og det at man med intravenøs infusjon sikrer 100% biotilgjengelighet. De er også positive til den gode effekten Vyepti® har vist på reduksjon av migrenedager og redusert bruk av anfallsmedisin hos pasienter med medikamentoverforbrukshodepine (MOH).

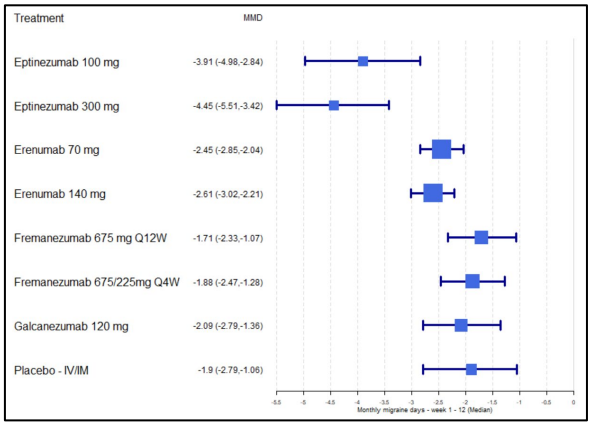
Flere norske klinikere har allerede tatt initiativ til å ta i bruk Vyepti® hos sine pasienter og har også søkt og fått godkjent oppstart av behandlingen i påvente av endelig godkjenning i Beslutningsforum.

Figur 1: Reduksjon i månedlige migrenedager uke 1-12



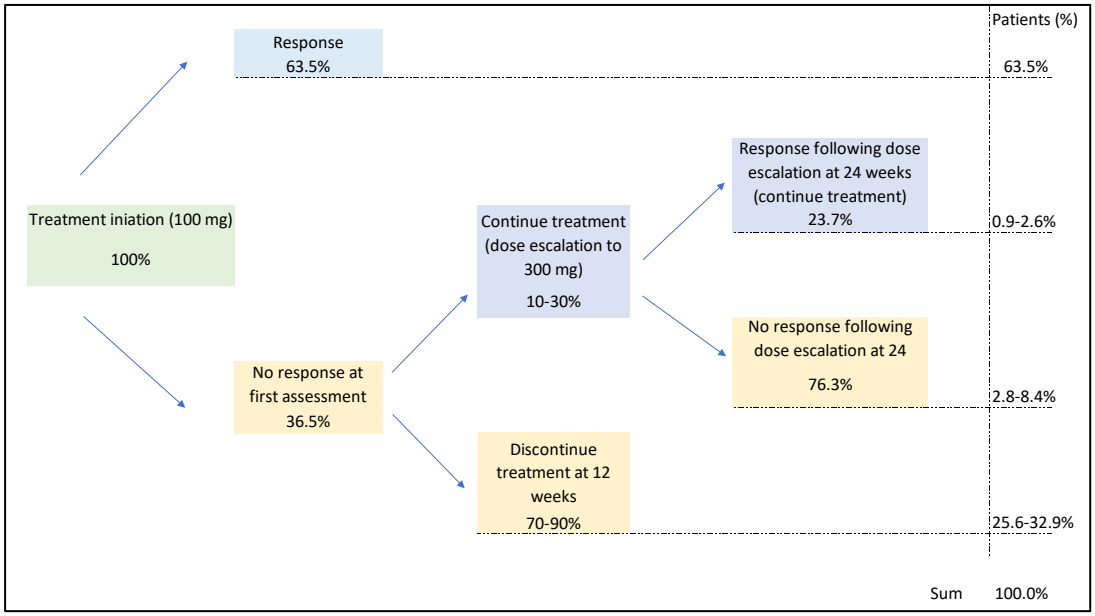
Kilde: Eptinezumab (Vyepti®) – Simplified Assessment

Figur 2: Reduksjon i månedlige migrenedager uke 1-12 (justert for placebo-effekt)



Kilde: Eptinezumab (Vyepti®) – Simplified Assessment

Figur 3: Respons og behandling med 100 mg vs. 300 mg eptinezumab i kliniske studier



Kilde: Ashina et al., Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures, Lancet Neurol, 2022. 21(7): p. 597-607 (DELIVER) og TLV (2022), anslag fra kliniker på andel av ikke-responderende pasienter som vil behandles med 300 mg (10-30%).

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 27.03.2023

ID2021_100: Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned

Bakgrunn

Dette er en oppdatering av prisnotatet fra Sykehusinnkjøp datert 16.12.2022. Det vises til følgende beslutning i Beslutningsforum for nye metoder:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (13.02.2023):

1. Eptinezumab (Vyepti) innføres ikke som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned.
2. Det er ikke dokumenterte fordeler med eptinezumab (Vyepti) som kan tilsi at behandlingskostnadene kan være høyere enn for andre godkjente kalsitonin-genrelatert peptid (CGRP)-hemmere til behandling av kronisk migrene.

Den 23. mars 2023 mottok Sykehusinnkjøp et nytt pristilbud på Vyepti fra Lundbeck. Pristilbudet inkluderer også en ny pakning som inneholder 3 hetteglass med Vyepti.

Dette prisnotatet er avgrenset til en oppdatering av hvordan kostnadene med behandling av Vyepti påvirkes av det nye pristilbudet fra Lundbeck. For øvrige vurderinger henvises det til det opprinnelige prisnotatet fra 16.12.2022.

Pristilbud

Lundbeck har 23.03.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
086136	Vyepti, hetteglass 100 mg (1 stk)	16 283,80 NOK	[redacted]
403703	Vyepti, hetteglass 100 mg (3 stk)	48 851,40 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 70 757 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 100 mg eptinezumab hver 12. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Vyepti er om lag [redacted] RHF-AUP.

[redacted]

Kostnader

Tabellene under viser legemiddelkostnadene for Vyepti og andre CGRP-hemmerne.

Legemiddelkostnad for Vyepti (eptinezumab) basert på tilbudspris datert 23.03.2023

Preparat	Årskostnad (NOK)	Månedskostnad (NOK)
Eptinezumab (Vyepti) 100 mg	[redacted]	
Eptinezumab (Vyepti) 300 mg		

Legemiddelkostnad for innførte CGRP-hemmere (oppført i alfabetisk rekkefølge)

Preparat	Årskostnad (NOK)	Månedskostnad (NOK)
Erenumab (Aimovig)	[redacted]	
Fremanezumab (Ajovy)		
Galkanezumab (Emgality)*		

*basert på vedlikeholdsdosering. Gjennomsnittskostnad for første 2 år er [redacted]

Sykehusinnkjøp har fått innspill fra kliniske eksperter om at administrasjon av Vyepti er en enkel infusjon som krever standardrutiner. Årlige behandlingskostnader med Vyepti og de andre CGRP hemmerne, når man legger til grunn samme infusjonskostnader som benyttes i TNFBIO anbudene, er vist under.

Preparat	Årskostnad (NOK)
Eptinezumab (Vyepti)	[redacted]
Erenumab (Aimovig)	
Fremanezumab (Ajovy)	
Galkanezumab (Emgality)*	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Vyepti blir innført i Beslutningsforum 24. april 2023 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.06.2023.

Oppsummering

[redacted]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	Nytt pristilbud ble mottatt 23.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	N/A	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	N/A	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	27.03.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	4 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	

HELSE MIDT-NORGE HELSE NORD HELSE SØR-ØST HELSE VEST

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 068 – 2023 ID2015_010 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av Waldenströms makroglobulinemi – ny pris

ID2019_016 Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi - ny pris

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)- ny pris

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

ID2014_001 Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL)- ny pris

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 *ID2015_010, ID2019_016, ID2016_002, ID2020_033, ID2014_001 Ibrutinib (Imbruvica) til ulike indikasjoner.*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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 rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM)
    - 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)
    - som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon
    - til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom

2. Betingelsene i nytt pristilbud tas ikke til følge.

3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.

4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2015_010, ID2019_016, ID2016_002, ID2020_033, ID2014_001 Ibrutinib (Imbruvica) til ulike indikasjoner.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 04.05.2023

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

ID2015_010: Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av Waldenströms makroglobulinemi – ny pris

ID2019_016: Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi - ny pris

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)- ny pris

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

ID2014_001: Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL)- ny pris

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.

Anbefaling fra fagdirektørene
Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke

- som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM)
- 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)

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

- som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon
- til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom

Fagdirektørene anbefaler at betingelsene i nytt pristilbud ikke tas til følge.

Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.

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

Saken gjelder et nytt samlet pristilbud for legemiddel til flere bruksområder der Ibrutinib (Imbruvica) ikke er innført i Nye metoder. Firmaet Janssen har levert et nytt pristilbud, tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)
- KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)
- Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)
- MCL, andrelinje (ID2014_001)

Ibrutinib (Imbruvica) er en Brutons tyrosinkinasehemmer (BTK-hemmer) som er godkjent til flere indikasjoner. Saken omfatter flere tidligere metodevurderinger.

- Det vises til Legemiddelverkets forenklet metodevurdering av 11.09.2020 for ID2015_010 og ID2019_016. Det aktuelle notatet omhandler Imbruvica som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi (ID2015_010). Samt ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med WM (ID2019_016)

- Det vises til Legemiddelverkets forenklet metodevurdering av 28.4.2022 for ID 2016_002. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader av ibrutinib (Imbruvica) til voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

- Det vises til Legemiddelverkets forenklet metodevurdering av 8.8.2022 for ID 2020_033. Legemiddelverket har oppsummert av effekt, sikkerhet og kostnader for ibrutinib (Imbruvica) i førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon.

- Det vises til Legemiddelverkets hurtig metodevurdering av 11.1.2016 og oppdatert notat av 5.4.2017 for ID2014_001 for Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av mantelcellelymfom

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum for ID2015_010 (Sak 039-2022) og 2019_016

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 21.03.2022.

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM).

2. Legemiddelkostnaden for Imbruvica er høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, og det er stor usikkerhet knyttet til størrelsen på en mulig helsegevinst for ibrutinib (Imbruvica) sammenliknet med behandlingsalternativene.

Zanubrutinib (Brukinsa) er en annen BTK-hemmer som er innført til behandling av WM gjennom beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 21.11.2022.

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.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum for ID2016_002 (Sak 116-2022)
Vi viser til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 12.12.2022:

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 ibrutinib (Imbruvica) er for høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for ibrutinib (Imbruvica) tas i betraktning.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Akalabrutinib (Calquence) er en annen BTK-hemmer som er vurdert for samme undergruppe av pasientpopulasjonen, vi viser til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 12.12.2022:

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 mereffekt 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.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum for ID2020_033 (Sak 165-2022)

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 12.12.2022.

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 ibrutinib (Imbruvica) er for høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for ibrutinib (Imbruvica) tas i betraktning.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Akalabrutinib (Calquence) er en annen BTK-hemmer som er innført til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter med 11qdelesjon gjennom Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 12.12.2022.

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.

Vi viser også til beslutning i Beslutningsforum 24.02.2023.

1. Zanubrutinib (Brukinsa) innføres som monoterapi 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. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum for ID2014_001 (Sak 26-2016)
Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 9.6.2017:

- Ibrutinib (Imbruvica®) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom.
- Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å beregne effektforskjeller mellom ulike behandlinger. Der har derfor heller ikke vært mulig å beregne kostnadseffektivitet.

Ibrutinib (Imbruvica) er innført ID2013_030 (Sak 62-2015)

1. Ibrutinib (Imbruvica®) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:
    a. har fått minst én behandling tidligere, eller
    b. førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.

Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens fremforhandlede prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.

2. Fremtidige indikasjoner er ikke omfattet av denne beslutningen, og det må gjøres nye kostnadsvurderinger for nye indikasjoner. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris skal gjelde for alle indikasjoner.
3. Pasienter som starter behandling med ibrutinib (Imbruvica®) eller idelalisib (Zydelig®) i kombinasjon med rituksimab for kronisk lymfatisk leukemi (KLL) behandles med det av disse to alternativer som samlet sett gir lavest behandlingskostnad.

Sykehusinnkjøp viser videre til åpen anbudskonkurranse LIS 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer. Innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre:

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre
- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling.

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.

Behandling med aktuelt legemiddel
<u>Indikasjon</u>

- Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).
- Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) er indisert til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.
- Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.
- Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med WM

Virkningsmekanisme
Ibrutinib (Imbruvica) virker ved å blokkere "Brutons tyrosinkinase", et protein i kroppen som hjelper kreftcellene med å vokse og overleve ved MCL, KLL og WM. Ved å blokkere dette proteinet bidrar Ibrutinib (Imbruvica) til å drepe og redusere antall kreftceller. Det bremser også kreftutviklingen. For mer utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Ibrutinib (Imbruvica).

Helseøkonomi

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Janssen 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.

Oppsummering for for ID2015_010 og 2019_016
Behandlingskostnadene med ibrutinib (Imbruvica) er med tilbudt pris [redacted] enn behandlingskostnad med allerede innført BTK-hemmer zanubrutininb (Brukinsa). Dersom ibrutinib (Imbruvica) besluttes innført til WM i Beslutningsforum 22.5.2023, kan metoden tas i bruk fra neste avtaleperiode.

Oppsummering for ID2016_002
Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib (Imbruvica) til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Legemiddelverket skriver «Studiane viser at ibrutinib (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. Kostnaden ved behandling med ibrutinib (Imbruvica) er [redacted] enn BR og klorambucilbasert behandling. Dersom ibrutinib (Imbruvica) besluttes innført til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon i Beslutningsforum 22.5.2023, kan ny pris tre i kraft 1.7.2023.

Oppsummering for ID2020_033
Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon. Behandlingskostnadene med ibrutinib (Imbruvica) er med tilbudt pris [redacted]

Oppsummering for ID2014_001
Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib (Imbruvica)til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær MCL. Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å beregne effektforskjeller mellom ulike behandlinger. Der har derfor heller ikke vært mulig å beregne kostnadseffektivitet. Kostnaden ved behandling med ibrutinib (Imbruvica) [redacted] enn alternativene BR, R-CHOP og lenalidomid. Dersom ibrutinib (Imbruvica) innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 22.5.2023, kan legemidlet tas i bruk fra 1.7.2023.

Informasjon om refusjon i andre land for de ulike bruksområdene er angitt i de enkelte prisnotatene fra Sykehusinnkjøp HF

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Innspill fra kliniker til ID2016_002
4. Innspill fra kliniker til ID2019_016

5. Innspill fra kliniker til ID2020_033
6. Notater fra Sykehusinnkjøp HF:
7. Metodevurderinger fra Legemiddelverket: i) forenklet metodevurdering av 11.09.2020 for ID2015_010 og ID2019_016, ii) forenklet metodevurdering av 28.4.2022 for ID 2016_002, iii) forenklet metodevurdering av 8.8.2022 for ID 2020_033, iv) hurtig metodevurdering av 11.1.2016 og oppdatert notat av 5.4.2017 for ID2014_001.

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2015_010: Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av Waldenströms Makroglobulinemi – ny pris

ID2019_016: Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi - ny pris

ID2016_002: ibrutinib (Imbruvica) 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)- ny pris

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

ID2014_001: Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL)- ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	ID2015_010 og ID2019_016: ID2016_002: ID 2020_033: ID2014_001:
Beslutning første gang i nye metoder	ID2015_010 og ID2019_016: 21.03.2022 ID2016_002: 12.12.2022 ID 2020_033:12.12.2022 ID2014_001:09.06.2017
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	ID2015_010 og ID2019_016: 21.03.2022 ID2016_002:12.12.2022 ID 2020_033:12.12.2022 ID2014_001:14.12.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	ID2015_010 og ID2019_016: 07.03.2023 ID2016_002:07.03.2023 ID 2020_033: 07.03.2023 ID2014_001: 07.03.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	ID2015_010 og ID2019_016:30.03.2023 ID2016_002:30.03.2023 ID 2020_033: 30.03.2023 ID2014_001: 30.03.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	ID2015_010 og ID2019_016: 376 dager, saksbehandlingstid hos sykehusinnkjøp 23 dager ID2016_002:109 dager, saksbehandlingstid hos sykehusinnkjøp 23 dager ID 2020_033: 109 dager, saksbehandlingstid hos sykehusinnkjøp 23 dager ID2014_001: 107 dager, saksbehandlingstid hos sykehusinnkjøp 23 dager
Prisnotat mottatt av sekretariatet	31.03.2023
Beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30. mars 2023

ID2015_010: Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av Waldenströms makroglobulinemi
ID2019_016: Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi

Bakgrunn

Ibrutinib (Imbruvica) er en Brutons tyrosinkinase hemmer (BTK-hemmer) som er godkjent til flere indikasjoner.

Det aktuelle notatet omhandler Imbruvica som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi (ID2015_010). Samt Imbruvica i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne pasienter med WM (ID2019_016)

Vi viser til Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 21.03.2022.

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi.
2. Legemiddelkostnaden for Imbruvica er høy sammenliknet med andre behandlingsalternativer, og det er stor usikkerhet knyttet til størrelsen på en mulig helsegevinst for Imbruvica sammenliknet med behandlingsalternativene.

Zanubrutinib (Brukinsa) er en annen BTK-hemmer som er innført til behandling av WM gjennom Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 21.11.2022.

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.

Vi viser til åpen anbudskonkurranse LIS 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer. Innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre:

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre
- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling

Pristilbud

Janssen har 7.3.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	RHF-AUP inkl.mva.
586171	Imbruvica tab 140mg, 28 stk	19 576,60	[redacted]
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	

Pristilbudet er gitt med følgende betingelser:

Tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- *KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)*
- *KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)*
- *Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)*
- *MCL, andrelinje (ID2014_001)*

Betingelsen fra Janssen for tilbudet er at den nye tilbudsprisen først blir gjeldende fra det tidspunktet som Beslutningsforum avgjør at de fire aktuelle indikasjonene kan innføres.

Pristilbudet tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 764 640 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 420 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

BTK-hemmeren zanubrutinib (Brukinsa) er innført til aktuell indikasjon.

I åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer er ibrutinib og zanubrutinib sammenlignet med hverandre for pasienter med WM

Sykehusinnkjøp har satt opp en oversikt over månedskostnaden til de aktuelle BTK-hemmerne:

Behandling	Månedskostnad (RHF-AUP) eks mva
Brukinsa	[redacted]
Imbruvica (420mg)*	

*tilbudt pris.

Månedskostnaden for Imbruvica pr i dag er om lag [redacted] RHF-AUP eks mva (avtaleperiode frem til 30.9.2023).

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser av å innføre ibrutinib (Imbruvica) ved WM er ikke vurdert.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Ibrutinib inngår i åpen anbudskonkurranse med andre legemidler innen WM. Dersom ibrutinib innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 24.4.2023, kan legemidlet, i henhold til retningslinjer for innføring av nye indikasjoner og nye legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser, tas i bruk fra neste avtaleperiode.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Danmark: i forbindelse med zanubrutinib (Brukinsa)[1]:

Medicinrådet anbefaler zanubrutinib til patienter med kræftsygdommen Waldenstrøms makroglobulinæmi, fordi behandlingen kan bremse udviklingen af sygdommen. Zanubrutinibs effekt og bivirkninger er sammenlignelige med ibrutinib, som er den behandling, patienterne kan modtage i dag, selvom lægemidlerne har lidt forskellige bivirkninger, og Medicinrådet vurderer, at de to behandlinger samlet set er ligeværdige.

Medicinrådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Medicinrådet anbefaler, at patienter med manglende effekt ikke bør skifte mellem zanubrutinib og ibrutinib.

England (NICE/NHS): Ibrutinib is not recommended, within its marketing authorisation, for treating Waldenstrom's macroglobulinaemia in adults who have had at least 1 previous therapy[2]. (8.6.2022)

[1] https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/u-a/zanubrutinib-brukinsa-lymfekraeft
[2] https://www.nice.org.uk/guidance/ta795/chapter/1-Recommendations

Oppsummering

Janssen har levert et nytt pristilbud, tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)
- KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)
- Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)
- MCL, andrelinje (ID2014_001)

Behandlingskostnadene med ibrutinib (Imbruvica) er med tilbudt pris [redacted] Dersom Imbruvica besluttes innført til WM i Beslutningsforum 24.4.2023, kan metoden tas i bruk fra neste avtaleperiode.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	Beslutningsforum 21.3.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.3.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	7.3.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.3.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	375 dager hvorav 352 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.	

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30. mars 2023

ID2016_002: ibrutinib (Imbruvica) 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)

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).

Ibrutinib (Imbruvica) er en Brutons tyrosinkinase hemmer (BTK-hemmer) som er godkjent til flere indikasjoner.

Det aktuelle notatet omhandler ibrutinib (Imbruvica) til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos en undergruppe av populasjonen i bestillingen; eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53 mutasjon/11q-delesjon med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Vi viser til Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 12.12.2022:

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 behandlingsalternativer, når størrelsen på en mulig helsegevinst for Imbruvica tas i betraktning.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Akalabrutinib (Calquence) er en annen BTK-hemmer som er vurdert for samme undergruppe av pasientpopulasjonen, vi viser til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 12.12.2022:

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 mereffekt 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.

Vi viser til åpen anbudskonkurranse LIS 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer. Innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre:

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre
- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling

Pristilbud

Janssen har 7.3.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	RHF-AUP inkl.mva.
586171	Imbruvica tab 140mg, 28 stk	19 576,60	[redacted]
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	

Pristilbudet er gitt med følgende betingelser:

Tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- *KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)*
- *KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)*
- *Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)*
- *MCL, andrelinje (ID2014_001)*

Betingelsen fra Janssen for tilbudet er at den nye tilbudsprisen først blir gjeldende fra det tidspunktet som Beslutningsforum avgjør at de fire aktuelle indikasjonene kan innføres.

Pristilbudet tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP inkl mva og 764 640 NOK med maks AUP inkl. mva. Årskostnaden er beregnet med dosering 420 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til metodevurdering og tidligere prisnotat for samme metode:

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 behandlingskostnadane 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 bendamustin+rituximab (BR) og klorambucil (Clb) + anti-CD20 etter dette.

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. Vi har også tatt med årskostnader for Imbruvica og Calquence som ble vurdert 12.12.2022:

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

*tilbudt pris. #Pris som ble vurdert for høy 12.12.2022.

Årskostnaden for Imbruvica pr i dag er om lag [redacted] RHF-AUP eks mva (LIS 2207).

Det er ikke gjort beregning av alvorlighetsgrad.

Dersom ibrutinib skal benyttes i kombinasjon med rituksimab er kostnaden for 6 sykluser rituksimab totalt om lag [redacted] LIS-AUP.

Budsjettkonsekvenser

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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ibrutinib innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 24.4.2023, kan legemidlet tas i bruk fra 1.6.2023

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: Ibrutinib har ikke subvention for denne pasientpopulasjonen[1]: Subventioneras endast: 1) för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

Danmark: Danmark: ikke funnet informasjon om denne metoden. Til orientering: Medicinrådet anbefaler ikke acalabrutinib monoterapi og acalabrutinib i kombination med obinutuzumab til patienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukæmi uden deletion(17p)/p53-mutation. 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]

Oppsummering

Janssen har levert et nytt pristilbud, tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)
- KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)
- Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)
- MCL, andrelinje (ID2014_001)

Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon. Legemiddelverket skriver «Studiane viser at Imbruvica bremsar utviklinga

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

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.

Kostnaden ved behandling med ibrutinib (Imbruvica) er [redacted] enn BR og klorambucilbasert behandling. Dersom Imbruvica besluttes innført til eldre, svakere pasienter med KLL uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon i Beslutningsforum 24.4.2023, kan ny pris tre i kraft 1.6.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	Beslutningsforum 12.12.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.12.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	7.3.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.3.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	109 dager hvorav 86 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.	

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

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/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30. mars 2022

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

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets forenklet metodevurdering av 8.8.2022.

Ibrutinib (Imbruvica) er en Brutons tyrosinkinase hemmer (BTK-hemmer) som er godkjent til flere indikasjoner.

Det aktuelle notatet omhandler ibrutinib (Imbruvica) til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter med 11qdelesjon.

Vi viser til Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 12.12.2022.

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.

Akalabrutinib (Calquence) er en annen BTK-hemmer som er innført til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter med 11qdelesjon gjennom Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 12.12.2022.

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. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.01.2023.

Vi viser til åpen anbudskonkurranse LIS 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer. Innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre:

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre
- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling

Pristilbud

Janssen har 7.3.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	RHF-AUP inkl.mva.
586171	Imbruvica tab 140mg, 28 stk	19 576,60	[redacted]
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	

Pristilbudet er gitt med følgende betingelser:

Tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- *KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)*
- *KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)*
- *Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)*
- *MCL, andrelinje (ID2014_001)*

Betingelsen fra Janssen for tilbudet er at den nye tilbudsprisen først blir gjeldende fra det tidspunktet som Beslutningsforum avgjør at de fire aktuelle indikasjonene kan innføres.

Pristilbudet tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 764 640 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 420 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

BTK-hemmeren akalabrutinib (Calquence) er innført til aktuell indikasjon. BTK-hemmeren zanubrutinib (Brukinsa) er for tiden til vurdering (ID2023_021), vi viser til prisnotat av 30.mars 2023.

I åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer er ibrutinib, zanubrutinib og akalabrutinib sammenlignet med hverandre.

Sykehusinnkjøp har satt opp en oversikt over månedskostnaden til de aktuelle BTK-hemmerne:

Behandling	Månedskostnad (RHF-AUP) eks mva
Brukinsa*(zanubrutinib)	[redacted]
Calquence (akalabrutinib)	
Imbruvica# (ibrutinib)	

*under vurdering for denne indikasjonen ID2023_021. #tilbudt pris

Månedskostnaden for Imbruvica pr i dag er om lag [redacted] RHF-AUP eks mva (avtaleperiode frem til 30.9.2023).

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke vurdert.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Ibrutinib inngår i åpen anbudskonkurranse med andre legemidler til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter med 11qdelesjon. Dersom Imbruvica besluttes innført i Beslutningsforum 24.4.2023, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: Ibrutinib har subvention for denne pasientpopulasjonen[1]: Subventioneras endast: 1) för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion.

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-mutation[2], 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 dokumentasjon[3].

Oppsummering

Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos tidligere ubehandlede pasienter med del (11q22) mutasjon.
Janssen har levert et nytt pristilbud, tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)
- KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)
- Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)
- MCL, andrelinje (ID2014_001)

Behandlingskostnadene med ibrutinib (Imbruvica) er med tilbudt pris [redacted]

[1] https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20170801000135&docType=3&scrollPosition=600
[2] https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/acalabrutinib-calquence-kronisk-lymfatisk-leukaemi-cll
[3] https://www.nice.org.uk/search?pa=1&ps=15&q=Ibrutinib

[redacted] Dersom Imbruvica besluttes innført til behandling av tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter med 11qdelesjon i Beslutningsforum 24.4.2023, kan metoden tas i bruk fra neste avtaleperiode.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	Beslutningsforum 12.12.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.12.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	7.3.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.3.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	109 dager hvorav 86 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.	

SYKEHUSINNKJØP

Unntatt offentlighet, ihht forvaltningsloven §13, 1.ledd

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30. mars 2023

ID2014_001: ibrutinib (Imbruvica) til behandling av mantelcellelymfom (MCL)

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering av 11.1.2016 og oppdatert notat av 5.4.2017.

Ibrutinib (Imbruvica) er en Brutons tyrosinkinase hemmer (BTK-hemmer) som er godkjent til flere indikasjoner.

Dette prisnotatet omhandler ibrutinib (Imbruvica) til behandling av mantelcellelymfom (MCL), Imbruvica som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær MCL.

Vi viser til beslutning i Beslutningsforum 9.6.2017:

> Ibrutinib (Imbruvica®) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom.
>
> Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å beregne effektforskjeller mellom ulike behandlinger. Der har derfor heller ikke vært mulig å beregne kostnadseffektivitet.

Vi viser til åpen anbudskonkurranse LIS 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer. Innen området Blod- og lymfekreft blir følgende relevante legemidler sammenlignet med hverandre:

- Acalabrutinib, ibrutinib og zanubrutinib vil bli sammenlignet med hverandre
- Acalabrutinib + anti CD20 antistoff, ibrutinib + anti CD20 antistoff og zanubrutinib + anti CD20 antistoff vil bli sammenlignet med hverandre som kombinasjonsbehandling

Pristilbud

Janssen har 7.3.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	RHF-AUP inkl.mva.
586171	Imbruvica tab 140mg, 28 stk	19 576,60	[redacted]
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	

Pristilbudet er gitt med følgende betingelser:

Tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- *KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)*
- *KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)*
- *Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)*
- *MCL, andrelinje (ID2014_001)*

Betingelsen fra Janssen for tilbudet er at den nye tilbudsprisen først blir gjeldende fra det tidspunktet som Beslutningsforum avgjør at de fire aktuelle indikasjonene kan innføres.

Pristilbudet tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP inkl mva og 1 019 363 NOK med maks AUP inkl. mva. Årskostnaden er beregnet med dosering 560 mg daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til at kunnskapsgrunnlaget ikke er tilstrekkelig til å beregne effektforskjeller mellom ulike behandlinger. Der har derfor heller ikke vært mulig å beregne kostnadseffektivitet.

Immunokjemoterapiene som er belyst i metodevurderingen er Bendamustin+rituksimab (BR) og Rituksimab+ doksorubicin, cyklofosfamid, vinkristin og prednisolon (R-CHOP). Videre har lenalidomid nå indikasjon som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakefall eller refraktært mantelcellelymfom. De nevnte legemidlene har et beskjedent prisnivå.

Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader for de ulike alternativene, basert på metodevurderingen av 11.1.2016:

BR: Kostnadene er basert på at bendamustin doseres med 90 mg/m2 intravenøst på dag 1 og 2 hver 28. dag i 4-8 sykluser (en syklus = 28 dager). Rituksimab doseres med 375 mg/m2 på dag 1 hver 28. dag i opp til 4-8 sykluser. Tilleggsdoser med rituksimab gis 7 dager før første syklus og 28 dager etter siste syklus. Kostnader til tilleggsdoser er ikke medregnet i Sykehusinnkjøp sin beregning.

R-CHOP: Kostnadene er basert på at rituksimab doseres med 375 mg/m2 på dag 1 i hver kjemoterapisyklus i 8 sykluser etter intravenøs infusjon av glukokortikoid-komponenten av CHOP. Cyklofosfamid: 750 mg/m2, doksorubicin 50 mg/m2, vinkristin 1,4 mg/m2 opp til maksimum 2 mg på dag 1, prednison 40 mg/m2/dag på dag 1-5 hver 3. uke i 8 sykluser.

Sykehusinnkjøp har i tillegg beregnet kostnad til lenalidomid monoterapi med dosering 25 mg oralt én gang daglig på dag 1-21 av gjentatte 28- dagers sykluser. Etter patentutløp er kostnadene ved behandling med lenalidomid svært lave.

Ibrutinib (Imbruvica) gis frem til progresjon eller pasienten ikke tåler behandlingen. I metodevurderingen av 11.1.2016 er det oppgitt at varighet av respons er hhv 17,5 mnd og 14,9 mnd i studiene som er vurdert (PCYC-1104 og MCL-2001). Dermed blir de samlede behandlingskostnadene høye sammenlignet med legemidlene som benyttes i dag og som Imbruvica blir sammenlignet mot: for BR og R-CHOP er behandlingstiden tidsavgrenset, legemidlene blir gitt til pasientene med faste intervall opp til 8 sykluser.

Legemiddelbehandling	Årskostnad kun legemiddel (maks-AUP eks mva)	Årskostnad kun legemiddel (RHF-AUP eks mva)
Imbruvica (560mg)*	815 490 NOK	[redacted]
BR, 8 sykluser	197 963 NOK	
R-CHOP, 8 sykluser	138 785 NOK	
Lenalidomid	681 841 NOK	

*tilbudt pris.

Årskostnaden for Imbruvica pr i dag er om lag [redacted] RHF-AUP eks mva (avtaleperiode frem til 30.9.2023).

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering av 11.1.2016:

Tabell 1 Beregning av alvorlighetsgrad

Alder	68 år
Forventet QALE uten sykdom (udiskontert)	12,31
Forventet QALE med sykdom (udiskontert) (prognose)	0,49*
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	11,82
Mistet i % av sykdom (relativt prognosetap)	96 %

*Basert på en proxy for komparator. Beregningen er meget usikker pga manglende effektdata for komparator.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering av 11.1.2016. Det er ikke gjort nye beregninger av budsjettkonsekvenser. *Det blir diagnostisert ca 46 nye pasienter per år. Firma mener at ca 30 pasienter blir aktuelle for andrelinjebehandling, og at ca 18 pasienter blir aktuelle for tredjelinjebehandling hvert år. Behandling med ibrutinib for pasienter som allerede er diagnostisert med MCL, vil komme i tillegg, og påvirke de første årene i budsjettanalysen. I dag er det om lag 250 pasienter som lever med MCL.*

Ifølge tall fra Farmastat ble det i 2022 solgt 91 pakninger av Imbruvica 560 mg som er spesifikt tilpasset dosering for MCL.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ibrutinib innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 24.4.2023, kan denne metoden tas i bruk fra 1.6.2023.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: Imbruvica filmdargerade tabletter i styrkan 560 mg ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention till patienter med MCL som inte svarar tillfredsställande på rituximab-

baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi. Beslutet gäller från och med den 1 oktober 2022[1].

Danmark: ikke funnet informasjon om denne metoden.

England (NICE/NHS) 31.1.2018[2]: Ibrutinib is recommended as an option for treating relapsed or refractory mantle cell lymphoma in adults, only if:

- they have had only 1 previous line of therapy and
- the company provides ibrutinib with the discount agreed in the commercial access agreement with NHS England.

Oppsummering

Janssen har levert et nytt pristilbud, tilbudet er betinget at det blir en positiv refusjonsbeslutning i Beslutningsforum på følgende indikasjoner:

- KLL, pasienter med del11q mutasjon (ID2020_033)
- KLL, førstelinje eldre, svakere pasienter (ID2016_002)
- Waldenstrøm, andrelinje (ID2019_016)
- MCL, andrelinje (ID2014_001)

Den aktuelle metoden er avgrenset til ibrutinib til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær MCL.

Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å beregne effektforskjeller mellom ulike behandlinger. Der har derfor heller ikke vært mulig å beregne kostnadseffektivitet.

Kostnaden ved behandling med ibrutinib (Imbruvica) er [redacted] enn alternativene BR, R-CHOP og lenalidomid. Dersom ibrutinib innføres til aktuell indikasjon i møte i Beslutningsforum 24.4.2023, kan legemidlet tas i bruk fra 1.6.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

[1] https://www.tlv.se/beslut/beslutlakemedel/begransadsubvention/arkiv/imbruvicaingarihogkostnadsskyddetmedbegransningforytterligareenpatientgrupp.5.50d0e20e1833cabd71f92a21.html
[2] https://www.nice.org.uk/guidance/ta502

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	Beslutningsforum 9.6.2017
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	14.12.2022	Start ny prosess
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	7.3.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.3.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	107 dager hvorav 84 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.	

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 069 – 2023 ID2023_063 - 071 Legemidler til behandling av sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering

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 *ID2023_063 - 071 Legemidler til behandling av sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering.*

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

<u>Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:</u>
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. Trientindihydroklorid (Trientine Tillomed) innføres til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn >5 år som ikke tåler D-penicillaminbehandling.

   Hydrokortison (Lilinorm) innføres til behandling av pasienter med binyrebarkinsuffisiens som ikke kan få forskrevet hydrokortison med modifisert frisetting, eller som krever ekstra hormoner fra binyrebarken på grunn av stress eller ekstra anstrengelse

   Interferon gamma (Imukin) innføres ved kronisk granulomatøs sykdom (CGD)

Riluzol mikstur innføres ved amyotrofisk lateralsklerose (ALS)

Metyrapon (Metycor) innføres som diagnostisk test av ACTH-mangel og ved differensialdiagnostisering av ACTH-avhengig Cushings syndrom og til behandling av pasienter med endogent Cushings syndrom

Sapropterin (Kuvan og generika) innføres til behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med fenylketonuri (PKU) som har vist respons på slik behandling, og for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med mangel på tetrahydrobiopterin (BH4) som har vist respons på slik behandling.

Ikatibant (Firazyr og generika) innføres til symptomatisk behandling av akutte anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne, ungdom og barn >2 år med mangel på C1-esteraseinhibitor.

Pirfenidon (Esbriet og generika) innføres til behandling av idiopatisk lungefibrose (ILF) hos voksne.

Tolvaptan (Jinarc og generika) innføres til å bremse utvikling av cyster og nyreinsuffisiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD). Behandling initieres ved kronisk nyresykdom (CKD) stadium 1-4 hos pasienter med tegn på raskt progredierende sykdom.

2. Det forutsettes samme prisnivå som den prisen som er grunnlaget for beslutningene.

3. Behandlingene kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 11.05. 2023

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2023_063 - 071 Legemidler til behandling av sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering.*

HELSE VEST

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 10.05.2023

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

ID2023_063 - 071: Legemidler til behandling av sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at følgende legemidler innføres:
ID2023_063 Trientindihydroklorid (Trientine Tillomed) til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn >5 år som ikke tåler D-penicillaminbehandling.

ID2023_064 Hydrokortison (Lilinorm) til behandling av pasienter med binyrebarkinsuffisiens som ikke kan få forskrevet hydrokortison med modifisert frisetting, eller som krever ekstra hormoner fra binyrebarken på grunn av stress eller ekstra anstrengelse

ID2023_065 Interferon gamma (Imukin) ved kronisk granulomatøs sykdom (CGD)

ID2023_066 Riluzol mikstur ved amyotrofisk lateralsklerose (ALS)

ID2023_067 Metyrapon (Metycor) som diagnostisk test av ACTH-mangel og ved differensialdiagnostisering av ACTH-avhengig Cushings syndrom. Til behandling av pasienter med endogent Cushings syndrom

ID2023_068 Sapropterin (Kuvan og generika) for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med fenylketonuri (PKU) som har vist respons på slik behandling, og for behandling av hyperfenylalaninemi (HPA) hos voksne og barn i alle aldre med mangel på tetrahydrobiopterin (BH4) som har vist respons på slik behandling.

ID2023_069 Ikatibant (Firazyr og generika) til symptomatisk behandling av akutte anfall av hereditært angioødem (HAE) hos voksne, ungdom og barn >2 år med mangel på C1-esteraseinhibitor.

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

ID2023_070 Pirfenidon (Esbriet og generika) til behandling av idiopatisk lungefibrose (ILF) hos voksne.

ID2023_071 Tolvaptan (Jinarc og generika) til å bremse utvikling av cyster og nyreinsuffisiens hos voksne med autosomal dominant polycystisk nyresykdom (ADPKD). Behandling initieres ved kronisk nyresykdom (CKD) stadium 1-4 hos pasienter med tegn på raskt progredierende sykdom.

Det forutsettes samme prisnivå som den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingene 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

I tråd med prinsippet om at finansieringsansvaret for legemidler som hovedregel skal følge behandlingsansvaret, har RHF-ene siden 2019 overtatt finansieringsansvaret for rundt 70 virkestoff til behandling av sjeldne sykdommer som tidligere var finansiert over folketrygden. Sykehusinnkjøp gjorde en større gjennomgang av alle legemidlene i april 2022, og anbefalte at flere legemidler var aktuelle for innføring i spesialisthelsetjenesten uten forutgående metodevurdering. Beslutningsforum besluttet 20.06.2022 å innføre flere av legemidlene (Sak 083-2022).

Sykehusinnkjøp har nå oppdatert vurderingen av den konkrete markeds- og konkurransesituasjonen for de gjenværende overførte legemidlene som fortsatt står uten formell beslutning om innføring/ikke innføring i spesialisthelsetjenesten. Gjennomgangen har vært forelagt interregionalt fagdirektørmøte 24.04.2023 hvor det ble anbefalt at ytterligere noen utvalgte legemidler innføres i spesialisthelsetjenesten uten forutgående metodevurdering.

Det vises til vedlegg fra Sykehusinnkjøp HF for ytterligere informasjon og informasjon om budsjettkonsekvenser og betydning for fremtidig anskaffelse.

Vedlegg og lenker:

1. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF «Legemidler til behandling av sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering».

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 08.05.2023

ID2023_063–ID2023_071: Legemidler til behandling av sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering

Bakgrunn

I tråd med prinsippet om at finansieringsansvaret for legemidler som hovedregel skal følge behandlingsansvaret, har RHFene siden 2019 overtatt finansieringsansvaret for rundt 70 virkestoff til behandling av sjeldne sykdommer som tidligere var finansiert over folketrygden. Sykehusinnkjøp gjorde en større gjennomgang av alle legemidlene i april 2022, og anbefalte at flere legemidler var aktuelle for innføring i spesialisthelsetjenesten uten forutgående metodevurdering. Dette resulterte i at Beslutningsforum den 20.06.2022 besluttet å innføre flere av legemidlene, se Beslutningsforums sak 083-2022.

Sykehusinnkjøp har nå oppdatert vurderingen av den konkrete markeds- og konkurransesituasjonen for de gjenværende overførte legemidlene som fortsatt står uten formell beslutning om innføring/ikke innføring i spesialisthelsetjenesten. Gjennomgangen har vært forelagt Interregionalt Fagdirektørmøte 24.04.2023 hvor det ble anbefalt at ytterligere noen utvalgte legemidler innføres i spesialisthelsetjenesten uten forutgående metodevurdering. Følgende legemidler forelegges Beslutningsforum for beslutning.

Legemidler uten generisk konkurranse som foreslås innført

ID-nummer	Virkestoff (handelsnavn)	Terapiområde	Eksempel månedskostnad
ID2023_063	Trientindihydroklorid (Trientine Tillomed)	Wilsons sykdom	[redacted]
ID2023_064	Hydrokortison (Lilinorm)	Binyrebarkinsuffisiens	
ID2023_065	Interferon gamma (Imukin)	Kronisk granulomatøs sykdom	
ID2023_066	Riluzol mikstur (Teglutik)	Amyotrofisk lateralsklerose (ALS)	
ID2023_067	Metyrapon (Metycor)	Cushings syndrom, behandling og diagnostisering	

Tabell 1: Overførte legemidler uten generisk konkurranse med forholdsvis moderat kostnadsnivå.

Ikke-patenterte legemidler med generisk konkurranse som foreslås innført

ID-nummer	Virkestoff	Terapiområde	Eksempel månedskostnad
ID2023_068	Sapropterin	Hyperfenylalaninemi	[redacted]
ID2023_069	Ikatibant	Hereditært angioødem, anfallsbehandling	
ID2023_070	Pirfenidon	Idiopatisk lungefibrose	
ID2023_071	Tolvaptan	Autosomal polycystisk nyresykdom	

Tabell 2: Overførte ikke-patentert legemidler med vesentlig redusert pris som følge av generisk konkurranse.

Legemidlene i tabellene over har alle månedskostnader på [redacted] beregnet med dosering i henhold til de respektive preparatomtalene, i likhet med legemidlene som ble besluttet innført 20.06.2022.

Budsjettkonsekvenser

Det forventes ingen nevneverdige budsjettvirkninger av å innføre disse legemidlene som allerede er i etablert bruk.

Betydning for fremtidig anskaffelse

[redacted]

Oppsummering

Siden 2019 har en rekke legemidler til behandling av sjeldne sykdommer blitt overført fra folketrygden til RHF-finansiering. Om lag halvparten av de overførte legemidlene har så langt fått positiv eller negativ beslutning om innføring eller fortsatt bruk i spesialisthelsetjenesten, med eller uten forutgående metodevurdering. Bruken av de resterende overførte legemidlene som fortsatt står uten formell beslutning gjøres i dag gjennom unntaksordningen, noe som medfører administrativt ekstraarbeid i helsetjenesten. Virkestoffene i tabellene over kan anses som etablert behandling i spesialisthelsetjenesten. Sykehusinnkjøp har oppnådd gode rabatter på mange av disse legemidlene, primært gjennom generiske eller faglig likeverdige konkurranser, og legemidlene kan med rimelig sannsynlighet oppfattes å oppfylle prioriteringskriteriene med gjeldende prisnivå. Dersom de besluttes innført, kan de tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Morten Søndenå
Fagrådgiver

Møtedato: 22.05.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 070– 2023 Eventuelt

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

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

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

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