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

Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 28.08.2023

Kl.: 08.00 – 09:30

Sted: Grev Wedels plass 5, HSØ sine lokaler/ 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
Kjetil Telle, Folkehelseinstituttet
Anne Marthe Ringerud, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.	Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tlf.:	Sted/Dato:
	23/00030	Ellen Nilsen / 997 49 706	Oslo, 18. august 2023

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 28. august 2023 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 28. august 2023 klokka 08:00 – 09:30
Møtested: Grev Wedels plass 5, HSØ sine lokaler/ 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

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Møtedato: 28.08.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 086–2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 28. august 2023.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 086-2023	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 087-2023	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 19. juni 2023
Sak 088-2023	ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 utrykk ≥ 1% med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon av MIUC
Sak 089-2023	ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %
Sak 090-2023	ID2021_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi
Sak 091-2023	ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall
Sak 092-2023	ID2022_020 Axikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi
Sak 093-2023	ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling
Sak 094-2023	ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling
Sak 095-2023	ID2021_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

	familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre
Sak 096-2023	ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling
Sak 097-2023	ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)
Sak 098-2023	ID2021_070 Avakopan (Tavneos), i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)
Sak 099-2023	ID2022_110 Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)
Sak 100-2023	ID2023_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 6 måneder til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt
Sak 101-2023	Ny brukerrepresentant til Beslutningsforum
Sak 102-2023	Eventuelt

Oslo, 18. august 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

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

Møtedato: 28.08.2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 087– 2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 19. juni 2023

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 19. juni 2023 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 19. juni 2023 godkjennes.

Oslo, 18. august 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 19. juni 2023

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Protokoll – (godkjent)

Vår ref.:	Saksbehandler/dir.tlf.:	Sted/Dato:
23/00030	Ellen Nilsen / 997 49 706	Oslo, 28.08.2023

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	19. juni 2023 klokka 09:00 – 10:30
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel Gardermoen/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:	
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
Asbjørn Mack	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Karianne Johansen	spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Olav V. Slåttebrekk, assisterende helsedirektør (observatør)
	Jan Frich, områdedirektør, Folkehelseinstituttet

Sak 071-2023 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning
Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 072-2023 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 22. mai 2023

Beslutning:
Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. mai 2023 godkjennes.

Sak 073-2023 ID2020_045 Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arysulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn med sen-infantil eller tidlig juvenil form, uten klinisk manifesterte symptomer, eller hos barn med tidlig juvenil form, med klinisk manifesterte tidlige symptomer, som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og før kognitiv degenerasjon har begynt

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. Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A, atidarsagene autotemcel (Libmeldy) innføres til behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kjennetegnes med bialleliske mutasjoner i arylsulfataase A-genet (ARSA) som leder til redusert ARSA-ensymaktivitet hos:

    - barn med sen-infantil form som ikke har begynt å utvikle symptomer
    - barn med tidlig-juvenil form, som ikke har begynt å utvikle symptomer

- barn med tidlig-juvenil form, med tidlige kliniske manifestasjoner av sykdommen, men som fremdeles kan gå uten hjelpemidler og hvor kognitiv degenerasjon ikke har begynt

2. Sykdommens er svært alvorlig og svært sjelden. Det vil være svært få aktuelle pasienter per år som vil kunne være aktuelle for behandlingen, derfor sentraliseres behandlingen til et senter i Norden, i henhold til avtale.

3. Oppstart av behandling med atidarsagene autotemcel (Libmeldy) skal gjøres i henhold til avtalt behandlingsprosedyre mellom Oslo Universitetssykehus HF (OUS) og aktuelt behandlingssenter i Norden, Sverige.

4. Det vil være viktig å få etablert nyfødtscreening for metakromatisk leukodystrofi.

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

Sak 074-2023 ID2021_059 Korsettbehandling ved pectus carinatum

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

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

1. Metodevurderingen *Korsettbehandling ved pectus carinatum* tas til etterretning og det anbefales å gå i dialog med fagmiljøene for å redusere geografisk variasjon i tilbudet til denne pasientgruppen.

2. Resultatene fra metodevurderingen til Folkehelseinstituttet (FHI) tyder på at:

   - Det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt og sikkerhet ved korsettbehandling av pectus carinatum basert på foreliggende dokumentasjonsgrunnlag
   - Ifølge klinisk erfaring vurderes metoden til mest sannsynlig å være en nyttig behandling for utvalgte pasienter og kan gi en bedring av psykososiale plager hos en del av pasientene
   - Metoden medfører klart mindre risiko for pasienten enn kirurgi
   - Kostnadene knyttet til korsettbehandling er beregnet til å ligge mellom 37 900 – 43 500 kroner per pasient sammenlignet med omtrent 200 000 kroner knyttet til kirurgisk behandling

3. Siden pectus carinatum er en relativt sjeldent forekommende tilstand anses det som lite sannsynlig at det vil komme forskning på dette området de neste årene som vil styrke dokumentasjonsgrunnlaget vesentlig.

Sak 075-2023 ID2020_008 Olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA 1/2 mutasjoner som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel - subgruppevurdering

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

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

1. Olaparib (Lynparza) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaksel, kabazitaksel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet.

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 076-2023 ID2021_107 Amivantamab (Rybrevant) til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med EGFR ekson 20 innsettingsmutasjon etter at platinabasert behandling har mislyktes

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. Amivantamab (Rybrevant) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 20 innsettingsmutasjon, etter at platinabasert behandling har mislyktes.

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

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 077-2023 ID2020_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekterbar malignt pleuralt mesoteliom

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. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) innføres ikke til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekterbar malignt pleuralt mesoteliom.

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

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 078-2023 ID2020_111 Tafasitamab (Minjuvi) i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT)

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. Tafasitamab (Minjuvi) innføres ikke i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling hos voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT).

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

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 079-2023 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 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 forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.07.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 080-2023 ID2022_136 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

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. Upadacitinib (Rinvoq) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller var intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

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 081-2023 ID2020_074 Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre

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

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

1. Cannabidiol (Epidyolex) innføres som adjuvant behandling av anfall forbundet med tuberøs sklerose-kompleks (TSC) hos pasienter som er 2 år og eldre.

2. Behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med tuberøs sklerose-kompleks.

<u>Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:</u>

A. Cannabidiol (Epidyolex) skal gis som tilleggsbehandling ved terapiresistent epilepsi til pasienter med tuberøs sklerose-kompleks fra 2 års alder som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet.
B. Før oppstart av behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal anfallstype og anfallsfrekvens registreres i 4 uker. Pasienten skal ha 8 eller flere fokale motoriske anfall uten påvirket bevissthet; fokale anfall med påvirket bevissthet; fokale anfall med videreutvikling til bilaterale tonisk-kloniske krampeanfall og/eller konvulsive anfall (tonisk-kloniske, kloniske og/eller atoniske anfall) i løpet av denne 4 ukers perioden.
C. Før oppstart av behandling med cannabidiol (Epidyolex) skal følgende undersøkelse gjennomføres:

   - Klinisk undersøkelse: Somatisk og nevrologisk
   - Vekt og høyde (barn i vekst)
   - Blodprøver: Hematologi, ASAT/ALAT, gamma-GT (hos voksne), albumin, bilirubin, kreatinin, natrium, kalium, kalsium
   - Serumnivåer av annen behandling
   - Ved høy klobazam/desmetyl klobazam-konsentrasjon før start må dosereduksjon ved oppstart vurderes og må følges. Evt. ta CYP2C19-genotyping for test om poor/rapid metabolizer
   - EEG siste 6 måneder
   - EKG anbefales hos voksne (fra 18 år)
   - Screening av bivirkninger

D. Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden
E. Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.
F. Behandlingen skal avsluttes:
   - dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i TSC-assosierte anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen.
   - ved betydelige tegn til leverpåvirkning (transaminasenivåer>3x og bilirubin>2xreferanseverdier) og symptomer
G. Det bør også kunne utvises skjønn for enkelte pasienter der man er usikker på effekt, og i de tilfellene bør det åpnes for at effekten evalueres etter 8 til (maksimalt) 12 måneder.
   Dette kan være tilfeller hvor man har fått god effekt på andre faktorer som kan påvirke anfallshyppigheten, for eksempel TSC-associated neuropsychiatric disorders (TANDs) som angst, men at pasienten enda ikke har nådd kravet om 30 % reduksjon i løpet av de første 6 månedene.

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 01.08.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 082-2023 ID2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi – ny pris

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. Lomitapid (Lojuxta) innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.

2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er fortsatt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandøren.

Sak 083-2023 ID2017_101 Emtricitabin / tenofovirdisoproksil som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) mot hiv-1-infeksjon

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. Emtricitabin/tenofovirdisoproksil innføres som pre-eksposisjonell profylakse (PrEP) i kombinasjon med praktisering av sikker sex for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-smitte hos voksne og ungdom med høy risiko.

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 084-2023 Nye metoder sin strategi for 2023 - 2028

Beslutning:
Beslutningsforum for nye metoder godkjenner *Nye metoder sin strategi for 2023-2028* (med de endringer som kom frem under behandling av saken).

Sak 085-2023 Eventuelt

Inger saker under eventuelt

Oslo 28. august 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: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 088 – 2023 ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 utrykk ≥ 1% med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon av MIUC

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_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 utrykk ≥ 1% med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon av MIUC*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Nivolumab (Opdivo) innføres som adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon.

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, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Vedlegg: Notat *ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 utrykk ≥ 1% med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon av MIUC*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 17.08.2023

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_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 utrykk ≥ 1% med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon av MIUC

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 Nivolumab (Opdivo) innføres som adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon.

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 for et legemiddel allerede innført i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) henviser til sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder, og vurderer at det er hensiktsmessig at utredningen i forenkles. Legemiddelverket har levert et forenklet notat til ID2021_081: Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon.

Bristol-Myers Squibb (BMS) har 28.06.2022 levert inn dokumentasjon til en metodevurdering (løp C) for ID2021_081. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger av nivolumab (Opdivio) til andre indikasjoner, og flere av disse er innført av Beslutningsforum. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra BMS inngående. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om nivolumab (Opdivio)

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

ved relevant indikasjon, samt konsultert medisinske fageksperter vedrørende bl.a. dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

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

Urotelialt karsinom 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 blir oppdaget på et tidlig stadium og er overfladiske. Hvis svulstene derimot har utviklet seg over tid, kan de vokse gjennom muskelvevet og inn i tilgrensende vev og organer. Når svulster vokser gjennom blæremuskelen, øker faren for videre spredning via blod- eller lymfesystemet

Alvorlighet og prognosetap er ikke beregnet

Pasientgrunnlag i Norge

Det foreligger ingen nasjonal statistikk over hvor mange pasienter med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) som årlig gjennomgår radikal reseksjon. BMS har anslått at 407 norske pasienter med MIUC og høy risiko for tilbakefall årlig gjennomgår radikal reseksjon. BMS legger til grunn at en betydelig andel av pasientene som gjennomgår radikal reseksjon ikke lenger vil oppfylle kriteriet om høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått kirurgi og eventuelt neoadjuvant kjemoterapi. Dette bekreftes av de medisinske fagekspertene Legemiddelverket har konferert. Blant pasientene som fortsatt har sykdom klassifisert med høy risiko for tilbakefall etter reseksjon, vil kun en andel ha PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1% og dermed være aktuell for adjuvant behandling med nivolumab (Opdivio). I den pivotale studien for adjuvant nivolumab (Opdivio) ved MIUC var andelen med slikt uttrykk om lag 40 %. Usikkerhet rundt antall pasienter som årlig gjennomgår radikal reseksjon gjør at det er noe usikkert hvor mange pasienter som årlig kan være aktuell for behandling med adjuvant nivolumab (Opdivio). De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår mellom 50 og 100 pasienter årlig, mens BMS har anslått at 81 pasienter årlig vil få behandling.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft, sist oppdatert i mai 2021. MIUC inkluderer muskelinvasiv kreft i urinblæren (MIBC) eller øvre urinveier (UTUC; kreft i urinleder eller nyrebekken). Radikal kirurgi (hhv. cystektomi eller nefroureterektomi) er standardbehandling både ved MIBC og UTUC. Handlingsprogrammet anbefaler at pasienter med MIBC behandles med platinumbasert kjemoterapi neoadjuvant, med mindre det foreligger kontraindikasjoner. For pasienter som ikke har mottatt slik behandling neoadjuvant, og som etter cystektomi har pT3 eller høyere og/eller regionale lymfeknutemetastaser, bør adjuvant behandling med platinumbasert kjemoterapi vurderes. Ved UTUC anbefaler handlingsprogrammet adjuvant behandling med platinumbasert kjemoterapi til pasienter i god allmenntilstand (evidensgrad A), men det anføres at neoadjuvant behandling kan vurderes til pasienter med avansert sykdom og/eller hvor nefrektomi sannsynligvis vil svekke nyrefunksjonen slik at adjuvant cisplatin ikke kan gis. Majoriteten av tilfeller av kreft i urinveiene har opprinnelse i blæren. Det synes derfor sannsynlig at de fleste MIUC-pasienter i norsk klinisk praksis som tåler platinumbasert behandling får slik behandling neoadjuvant. Disse får i dag ikke noen behandling adjuvant. Et mindre antall MIUC-pasienter får i dag platinumbasert kjemoterapi adjuvant heller enn neoadjuvant. En eventuell innføring av adjuvant nivolumab vil dermed i hovedsak komme som et tillegg til neoadjuvant kjemoterapi, men delvis også kunne erstatte slik behandling gitt adjuvant. Legemiddelverket mener derfor at ingen behandling/observasjon er den mest relevante komparatoren for vurderingen.

Behandling med aktuelt legemiddel
Nivolumab (Opdivio) har indikasjon som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med krav til programmert dødsligand (PD-L)1-ekspresjon i tumorceller ≥1%, som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC. Behandlingen skal gis i maksimalt 12 måneder.

Markedsføringstillatelsen er betinget av at leverandør leverer data på totaloverlevelse for populasjonen med PD-L1 uttrykk ≥1 % innen 31. desember 2027.

Diagnostikk
Legemiddelverket mener BMS sitt pasientanslag kan legges til grunn for vurderingen. PD-L1 ≥ 1% er et kriterium for at pasienter skal være aktuelle for adjuvant behandling med nivolumab (Opdivio). De medisinske fagekspertene angir at testing av PD-L1-uttrykk ikke gjøres rutinemessig i dag hos norske pasienter aktuelle for denne metodevurderingen, men at testing vurderes for pasienter som ikke ønsker, eller ikke tåler, platinumbasert kjemoterapi. En innføring av nivolumab (Opdivio) som adjuvant behandling ved MIUC vil kunne medføre testing av tilnærmet alle MIUC-pasienter med høy risiko for tilbakefall som opereres (407 årlig etter BMS sitt anslag)

Aktuell indikasjon
Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1%, som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC.

Legemidlet har mange andre indikasjoner ved ulike krefttyper, og er innført for flere av disse. Innførte indikasjoner inkluderer bl.a. som andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi (ID2016_095).

Virkningsmekanisme
PD-1 hemmer.

Dosering
240 mg gis som intravenøs infusjon hver 2. uke i løpet av 30 minutter, eller 480 mg som intravenøs infusjon hver 4. uke i løpet av 60 minutter. Maksimal behandlingsvarighet ved adjuvant behandling er 12 måneder.

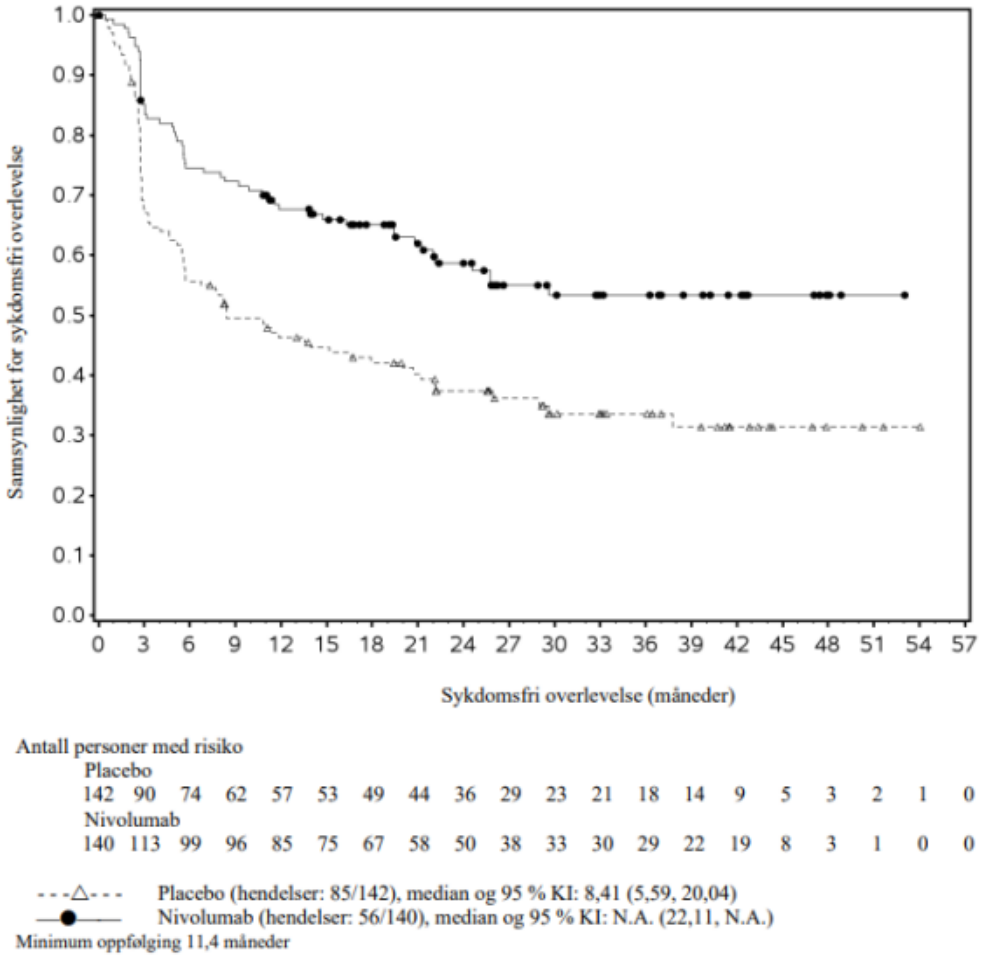
Bivirkninger
De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) av nivolumab (Opdivio) som monoterapi, på tvers av tumortyper (kombinert datasett, n = 4122) var: fatigue, muskel- og skjelettsmerter, diaré, hoste, utslett, kvalme, kløe, redusert appetitt, forstoppelse, dyspné, abdominalsmerter, øvre luftveisinfeksjon, artralgi, feber, oppkast, hodepine og ødem. Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Forekomsten av bivirkninger av grad 3-5 var 44 %, med 0,3 % fatale bivirkninger tilskrevet studielegemidlet. For mer informasjon, se godkjent preparatomtale for nivolumab (Opdvio)

Effektdokumentasjon
Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for vurdering av markedsføringstillatelse vurdert at nivolumab (Opdivio) har en nytte som overstiger risikoen ved aktuell indikasjon. Studien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er en fase 3, multisenter, randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet (CheckMate 274). Informasjon om studien og viktige resultater er oppsummert i notatet fra Legemiddelverket.

I preparatomtalen angis det at ved den primære forhåndsspesifiserte interimanalysen viste studien en statistisk signifikant forbedring i sykdomsfri overlevelse (DFS) for pasienter randomisert til nivolumab (Opdivio) sammenlignet med placebo. I en oppdatert deskriptiv DFS-analyse etter lengre oppfølgingstid (median oppfølgingstid på 25,5 måneder i nivolumab-armen),

ble DFS-forbedring bekreftet. Median DFS var da ***8,4 måneder*** i placeboarmen (95% KI: 5,6 – 20,0) og var ***ikke nådd*** i nivolumab-armen (95% KI: 22,1 – NE). Hazard ratio var 0,53 (95 % KI: 0,38 – 0,75).

Kaplan-Meier-kurver for DFS hos pasienter med PD-L1 uttrykk ≥ 1 % fra den deskriptive oppdaterte analysen er vist under.



Preparatomtalen angir at eksplorative forhåndsdefinerte, deskriptive subgruppeanalyser basert på neoadjuvant behandlingsstatus for pasienter med PDL1 uttrykk ≥ 1 % indikerte bedre relativ effekt av nivolumab hos pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med cisplatinbasert kjemoterapi neoadjuvant i studien.

- Hos pasienter som hadde mottatt cisplatin neoadjuvant (n=118), var hazard ratio for DFS 0,37 (95 % KI: 0,22, 0,64), med median DFS ikke nådd vs. 8,41 måneder i nivolumab- og placeboarmene.
- For pasienter som ikke hadde fått cisplatin neoadjuvant (n=164), var hazard ratio for DFS 0,69 (95 % KI: 0,44, 1,08), med median DFS på henholdsvis 29,67 og 11,37 måneder for nivolumab- og placeboarmene.

EMA skriver i EPAR at dette muligens kan forklares av at pasienter med god respons på neoadjuvant behandling med cisplatin ble ekskludert fra studien (sykdom ikke definert som høy risiko for tilbakefall), og at inkluderte pasienter som hadde mottatt neoadjuvant behandling dermed hadde dårligere prognose enn inkluderte pasienter som ikke hadde mottatt neoadjuvant behandling.

Total overlevelses (OS)-data er fortsatt blindet, og resultater er foreløpig ikke kjent. MT er betinget av at leverandør leverer data på totaloverlevelse fra andre interimanalyse samt endelig OS-analyse for populasjonen med PD-L1 uttrykk ≥1 % innen 31. desember 2027.

Helseøkonomi

Om pristilbudet

Pristilbud: Leverandør Bristol-Myers Squibb 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.

Administrasjonsutgifter og kostnader til testing av PD-L1 ekspresjon for en ny pasientgruppe vil komme i tillegg. En innføring av nivolumab (Opdivio) som adjuvant behandling ved MIUC vil kunne medføre testing av tilnærmet alle MIUC pasienter med høy risiko for tilbakefall som opereres (407 årlig etter BMS sitt anslag).

Kostnadseffektivitet. Kostnadseffektivitet er ikke vurdert.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser. I hht. preparatomtalen skal adjuvant behandling med nivolumab (Opdivio) gis i maksimalt 12 måneder. Komparator for vurderingen er ingen behandling/ observasjon. Med tilbudt pris blir legemiddelkostnadene for 81 pasienter om lag [redacted] årlig.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab blir besluttet tatt i bruk til adjuvant behandling av MIUC på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan behandlingen tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- **Sverige:** NT-rådet anbefaler «*att Opdivo bör användas vid adjuvant behandling av vuxna med muskelinvasiv urotelcellscancer (MIUC) med PD-L1-tumörcellsuttryck ≥ 1% och med hög risk för återfall efter radikal resektion»* (28.04.2022).
- **Danmark:** *Medicinrådet anbefaler nivolumab som monoterapi til adjuverende behandling af voksne med kræfttypen muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC) med PD-L1-tumorcelleekspression ≥ 1 %, som har høj risiko for tilbagefald efter at have gennemgået radikal resektion af MIUC* (26.01.2023).
- **Skottland (SMC):** Nivolumab (Opdivo®) is accepted for use within NHSScotland. *Indication under review: as monotherapy for the adjuvant treatment of adults with muscle invasive urothelial carcinoma (MIUC) with tumour cell PD-L1 expression ≥1%, who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC3* (13.01.2023).
- **England (NICE/NHS):** *Nivolumab is recommended as an option for the adjuvant treatment of muscleinvasive urothelial cancer that is at high risk of recurrence after radical resection in adults whose tumours express PD-L1 at a level of 1% or more. It is recommended only if:*
    - *adjuvant treatment with platinum-based chemotherapy is unsuitable, and*
    - *the company provides nivolumab according to the commercial arrangement* (10.08.2022).

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, 14.06.2023

Sak til beslutning: ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspresjon i tumorceller som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspresjon i tumorceller som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering (notat) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 14.06.2023 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_081 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av voksne med muskelinfiltrerende urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 utrykk ≥ 1% med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon av MIUC

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.06.2021, oppdatert 08.06.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	19.06.2015 /01.04.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28.06.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	07.06.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	16.05.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.05.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	22.05.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	09.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	25 dager hvorav 17 dager i påvente av endelig rapport fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	09.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

v 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: 9. juni 2023

ID2021_081: Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon

Bakgrunn

Det vises til notat datert 07.06.2023 utarbeidet av Legemiddelverket, med en forenklet utredning av ID2021_081. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra BMS inngående, men viser til at de tidligere har gjennomført metodevurderinger av nivolumab til andre indikasjoner, og at flere av disse er innført av Beslutningsforum. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om nivolumab ved relevant indikasjon, samt konsultert medisinske fageksperter vedrørende bl.a. dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Godkjent indikasjon for nivolumab spesifiserer krav til PD-L1 ekspresjon:

Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1%, som har høy risiko for tilbakefall etter å ha gjennomgått radikal reseksjon av MIUC.

PD-L1 testing utføres ikke rutinemessig for den aktuelle pasientgruppen i dag. En innføring av nivolumab som adjuvant behandling ved MIUC vil kunne medføre testing av tilnærmet alle MIUC-pasienter med høy risiko for tilbakefall som opereres (407 årlig etter BMS sitt anslag).

De medisinske fagekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at mellom 50 og 100 pasienter med MIUC kan være aktuelle for behandling med adjuvant nivolumab ved tilbakefall etter radikal reseksjon årlig. Legemiddelverket mener BMS sitt pasientanslag på 81 pasienter kan legges til grunn for vurderingen.

Effektdata fra studien CheckMate 274 er oppsummert i metodevurderingen. Etter median oppfølgningstid på 25,5 mnd var det primære endepunktet median sykdomsfri overlevelse 8,4 mnd i placeboarmen og ikke nådd i nivolumabarmen. OS-data er fortsatt blindet og ikke kjent.

Legemiddelverket vurderer at eventuell innføring av adjuvant nivolumab i hovedsak vil komme som et tillegg til neoadjuvant kjemoterapi, men vil delvis også kunne erstatte slik behandling gitt adjuvant. Legemiddelverket mener at ingen behandling/observasjon er den mest relevante komparatoren for vurderingen.

Pristilbud

BMS har 22.05.2023 bekreftet at følgende priser skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
539385	Opdivo inf. kons 40 mg, 1 stk	5 607,50 NOK	[redacted]
579240	Opdivo inf. kons 100 mg, 1 stk	13 957,40 NOK	
431162	Opdivo inf. kons 120 mg, 1 stk	16 741,70 NOK	
479954	Opdivo inf. kons 240 mg, 1 stk	33 447,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad (kun legemiddelkostnader) på om lag [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 872 000 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 240 mg hver 2. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Opdivo er om lag [redacted] RHF-AUP.

Administrasjonsutgifter og kostnader til testing av PD-L1 ekspresjon for en ny pasientgruppe vil komme i tillegg.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikke vurdert.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser. I hht. preparatomtalen skal adjuvant behandling med nivolumab gis i maksimalt 12 måneder. Komparator for vurderingen er ingen behandling/ observasjon.

Med tilbudt pris blir legemiddelkostnadene for 81 pasienter om lag [redacted] RHF-AUP årlig.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab blir besluttet tatt i bruk til adjuvant behandling av MIUC på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan behandlingen tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) i andre land

Sverige: NT-rådet anbefaler «att Opdivo bör användas vid adjuvant behandling av vuxna med muskelinvasiv urotelcellscancer (MIUC) med PD-L1-tumörcellsuttryck ≥ 1% och med hög risk för återfall efter radikal resektion» (28.04.2022)[1].

Danmark: Medicinrådet anbefaler nivolumab som monoterapi til adjuverende behandling af voksne med kræfttypen muskelinvasivt urotelialt karcinom (MIUC) med PD-L1-tumorcelleekspression ≥ 1 %, som har høj risiko for tilbagefald efter at have gennemgået radikal resektion af MIUC (26.01.2023)[2].

[1] https://janusinfo.se/download/18.5e669ac418069c4cb9a2a41c/1651136553008/Opdivo-adjuvant-vid-urotelcellscancer-220428.pdf
[2] https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/nivolumab-opdivo-adj-muskelinvasivt-urotelialt-karcinom

Skottland (SMC): Nivolumab (Opdivo®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: as monotherapy for the adjuvant treatment of adults with muscle invasive urothelial carcinoma (MIUC) with tumour cell PD-L1 expression ≥1%, who are at high risk of recurrence after undergoing radical resection of MIUC[3] (13.01.2023).

England (NICE/NHS): Nivolumab is recommended as an option for the adjuvant treatment of muscle-invasive urothelial cancer that is at high risk of recurrence after radical resection in adults whose tumours express PD-L1 at a level of 1% or more. It is recommended only if:

- adjuvant treatment with platinum-based chemotherapy is unsuitable, and
- the company provides nivolumab according to the commercial arrangement[4] (10.08.2022).

Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om nivolumab ved relevant indikasjon, samt konsultert medisinske fageksperter. Dersom nivolumab blir besluttet tatt i bruk til aktuell pasientpopulasjon på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan behandlingen tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	16.05.2023	Endelig rapport mottatt: 07.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.05.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.05.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	25 dager hvorav 17 dager i påvente av endelig rapport fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	

[3] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-miuc-full-smc2503/
[4] https://www.nice.org.uk/guidance/ta817/chapter/1-Recommendations

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 089 – 2023 ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %

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_136 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi innføres til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %

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, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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_136 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %

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 nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi innføres til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %

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 for et legemiddel allerede innført i Nye metoder. I en presisering fra Bestillerforum 14.02.2022 ble det bedt om at firma leverer en samlet dokumentasjonspakke for oppdragene gitt til ID2021_136 og ID2021_137 dersom dette er mulig. Bristol-Myers Squibb (BMS) har 25.05.2022 levert inn dokumentasjon til en metodevurdering (løp C) for ID2021_136.

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) henviser til sak 126-22 i Bestillerforum, og vurderer at det er hensiktsmessig at utredningen forenkles. Legemiddelverket har levert et forenklet notat til ID2021_136: *Nivolumab (Opdivo) kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert,*

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller (TPS) ≥1 %.

Bestillingsordlyden avviker fra indikasjonen hvor sistnevnte spesifiserer en pasientpopulasjon med PD-L1 TPS ≥1 %, Legemiddelverket har behandlet bestillingen for en pasientpopulasjon i henhold til den godkjente indikasjonsordlyden. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra BMS. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon samt innspill fra medisinske fageksperter.

- Metodevurdering av ID2021_030 av pembrolizumab i kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi, har delvis overlappende indikasjon med ID2021_136.

- Pembrolizumab (Keytruda) (ID2021_030) ble innført i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥10 29.08.2022

Nivolumab *(Opdivo)* har mange godkjente indikasjoner for forskjellige kreftformer:

Følgende indikasjoner relatert til kreft i spiserøret er innført:

- Adjuvant behandling av kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen (OC eller GEJC): Monoterapi til adjuvant behandling av voksne med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi. **(ID2021_040, metodevurdert, besluttet innført)**

- Adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus: I kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5. **(ID2021_041, metodevurdert, besluttet innført)**

Følgende indikasjon relatert til kreft i spiserøret er ikke innført:

- Monoterapi til behandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus, etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi **(ID2020_026, metodevurdert, besluttet ikke innført)**

I tillegg er det som nevnt ovenfor bestilt, men ikke mottatt dokumentasjon fra firma til **ID2021_137:** *I kombinasjon med ipilimumab til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %.*

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.

Om sykdommen
Spiserørskreft er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Årlig diagnostiseres om lag 300 personer og sykdommen er mer vanlig hos menn enn hos kvinner. I starten av sykdomsforløpet er spiserørskreft oftest uten symptomer og pasientene blir derfor ofte diagnostisert ved mer utbredt sykdom. Spiserørskreft blir ofte oppdaget på grunn av symptomer av sykdommen, som

problemer med svelging og medfølgende vekttap, dårlig allmenntilstand, heshet og brystsmerter. Det finnes to hovedtyper av spiserørskreft, adenokarsinom og plateepitelkarsinom. Adenokarsinom oppstår i kjertelvevet i nedre delen spiserøret og er forbundet med overvekt og gastroøsofageal reflukssykdom. Dette er den vanligste subtypen i Nord-Europa og Amerika og utgjør om lag 75-80 % av tilfellene i Norge. Plateepitelkarsinom oppstår i slimhinnen på innsiden av spiserøret og forbundet med røyking og alkoholmisbruk. På verdensbasis er dette den vanligste subtypen av spiserørskreft, men i Norge utgjør plateepitelkarsinom bare om lag 20 % av tilfellene.

Fra Legemiddelverkets notat

Alvorlighet og prognosetap er ikke beregnet

Pasientgrunnlag i Norge: En eventuell innføring av ID2021_136 vil antagelig medføre at ytterligere 6 pasienter kan behandles med en PD-1 hemmer for øsofagealt karsinom av subtypen plateepitelkarsinom (PEK). Legemiddelverket antar at ulike scoringssystemer av PD-L1 uttrykk kan påvirke behandlingsvalget (nivolumab vs pembrolizumab) i de histologiske subgruppene av spiserørskreft i norsk klinisk praksis.

Behandling i norsk klinisk praksis

Følgende PD-1 hemmer er tilgjengelige til behandling av øsofagealt karsinom:

- ID2021_030: Pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus, eller HER-2 negativ adenokarsinom i gastroøsofageal overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥10.
- ID2021_041 Nivolumab (Opdivio) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5.
- Øvrige pasienter, pasienter med adenokarsinom PD-L1 CPS.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon
Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %.

Virkningsmekanisme
PD-1 hemmer.

Dosering
Den forskrevne dosen til pasienten er 360 mg eller 240 mg uavhengig av kroppsvekt.

Bivirkninger
De europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) oppsummerer i EPAR at kombinasjonen av nivolumab (Opdivio) med platinabasert kjemoterapi resulterer i en forverret sikkerhetsprofil som kombinerer kjent toksisitet av immunsjekkpunktshemmere og standard kjemoterapi for denne aktuelle kliniske settingen. Sikkerhetsprofilen til kombinasjonsbehandlingen ansees likevel som håndterbar, da noen av de mest frekvente hendelsene forekommer i begge behandlingsarmer. EPAR trekker frem at det bør utvises spesiell oppmerksomhet til nivolumab (Opdivio)-relaterte immunmedierte alvorlige hendelser, da disse kan maskeres av kjemoterapirelaterte bivirkninger.

For mer informasjon, se godkjent preparatomtale for nivolumab (Opdivio).

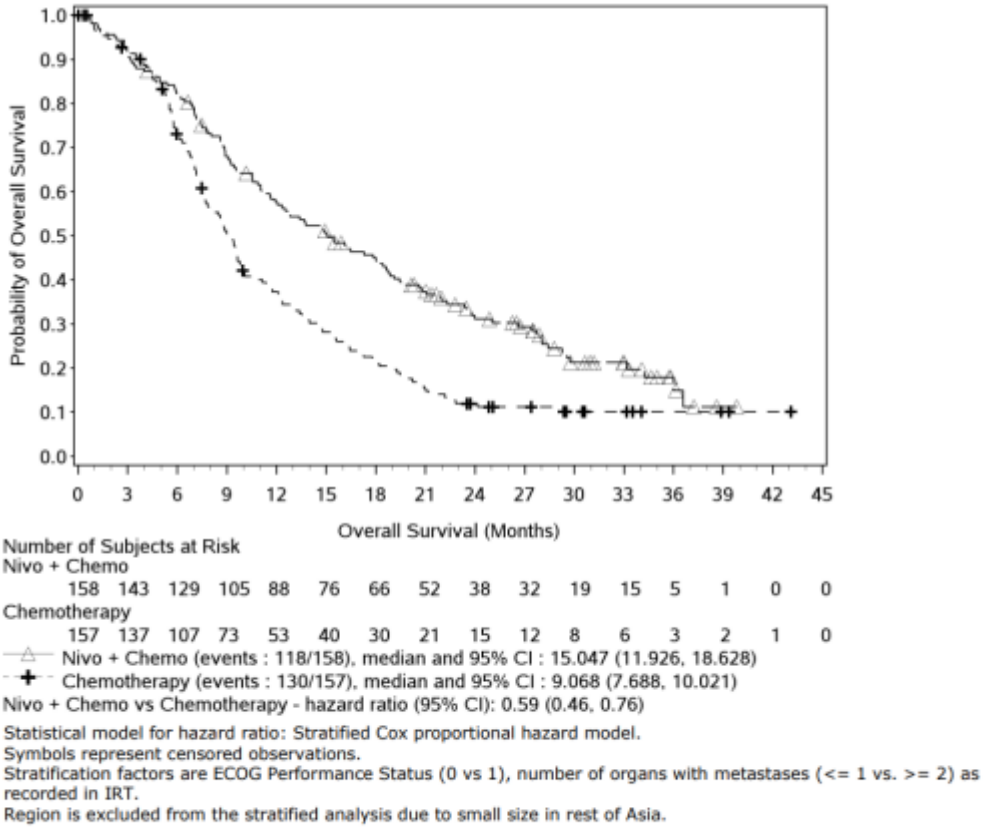
Effektdokumentasjon

Effekten er studert i en randomisert, åpen, fase III studie (CheckMate 648) som undersøkte nivolumab (Opdivio) i kombinasjon med kjemoterapi (n=321, PD-L1 TPS ≥1 % n=158) sammenliknet med kjemoterapi alene (n=324, PD-L1 TPS ≥1 % n=157). Studiepopulasjonen var voksne pasienter med tidligere ubehandlet, inoperabelt avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom.

EMA oppsummerer i EPAR resultatene fra datakutt i oktober 2021:

Primære endepunkt: Overlevelse (OS) i pasienter med PD-L1 TPS ≥1 %:

- Median OS (95 % KI) nivolumab (Opdivio) i kombinasjon med kjemoterapi var lengre, **15,05 måneder** (11,93, 18,63) enn kjemoterapi alene, **9,07 måneder** (7,69, 10,02), HR=0,59. Kaplan-Meier kurver er vist i Figur 1



Figur 1: Kaplan-Meier kurve av overlevelse i nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene i pasienter med PD-L1 TPS ≥1, datakutt oktober 2021. Kilde EPAR.

- Progresjonsfri overlevelse (PFS) per BICR2: Median PFS (95 % KI): nivolumab (Opdivio) i kombinasjon med kjemoterapi **6,93 måneder** (5,68, 8,34) versus kjemoterapi **4,44 måneder** (2,89, 5,81), HR=0,66.

Helseøkonomi

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Bristol-Myers Squibb har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1.

ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

I Legemiddelverkets notat presiserer medisinske fageksperter følgende:

«Medisinske fageksperter presiserer at det i klinisk praksis bør velges en av de to PD-1 hemmerene i førstelinje og at det ikke byttes mellom de to under behandlingen, da begge legemidlene har tilsvarende virkningsmekanisme. Maksimal behandlingslengde med en immunsjekkpunktshemmer (enten med nivolumab eller pembrolizumab) vil være to år.

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Ikke beregnet.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab (Opdivo) blir innført i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av plateepitelkarsinom i øsofagus i Beslutningsforum 28.08.2023, kan metoden tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen informasjon
- Danmark (Medicinrådet), anbefalt 18.01.2023: *Medicinrådet anbefaler nivolumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med kræfttypen planocellulært karcinom i spiserøret og PD-L1-ekspression TPS ≥ 1 %. Medicinrådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af nivolumab i kombination med kemoterapi er sammenlignelig med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som er nuværende behandling til størstedelen af patienterne. Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med kemoterapi kan betragtes som ligestillet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.*
- Skottland (SMC), anbefalt 12.06.2023: *Nivolumab (Opdivo®) is accepted for use within NHSScotland*
- England (NICE/NHS), anbefalt 08.02.2023: *Nivolumab with fluoropyrimidine-based and platinum-based combination chemotherapy is recommended as an option for untreated unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 at a level of 1% or more. It is recommended only if:*
  • Pembrolizumab plus chemotherapy is not suitable

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til **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, 10.08.2023

Sak til beslutning: ID2021_136 Nivolumab (Opdivo)) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_136 Nivolumab (Opdivo)) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat/(metodevurdering) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.08.2023 klarert at notatet og prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

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

ID2021_136 Nivolumab (Opdivo) kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	07.10.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.11.2021 oppdatert 14.02.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	19.06.205/01.04.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	25.05.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	30.06.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	30.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	03.07.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	02.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	34 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 2. august 2023

ID2021_136: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥1 %

Bakgrunn

Legemiddelverket har i notat datert 30.06.2023 (1) oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om nivolumab (Opdivo) i kombinasjonsbehandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (PEK).

Ifølge Legemiddelverket er "*Populasjonen for ID2021_136 i stor grad overlappende med PEK populasjonen i ID2021_030 (Pembrolizumab (Keytruda)), men en eventuell innføring av nivolumab ved denne indikasjonen kan påvirke antallet pasienter som får behandling med en PD-1 hemmer.*

En eventuell innføring av ID2021_136 vil antagelig medføre at ytterligere 6 pasienter kan behandles med en PD-1 hemmer for øsofagealt karsinom av subtypen plateepitelkarsinom (PEK). Legemiddelverket antar at ulike scoringssystemer av PD-L1 uttrykk kan påvirke behandlingsvalget (nivolumab vs pembrolizumab) i de histologiske subgruppene av spiserørskreft i norsk klinisk praksis."

Pembrolizumab (Keytruda) er innført til følgende lignende indikasjon: Kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PDL1 med CPS ≥ 10

Nivolumab (Opdivo) er tidligere innført til følgende indikasjoner relatert til kreft i spiserøret:

- ID2021_040 Monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi
- ID2021_041 I kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi indisert til førstelinjebehandling hos voksne med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥5.

Nivolumab (Opdivo) ble besluttet ikke innført til følgende indikasjon relatert til kreft i spiserøret:

- ID2020_026 Monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Pristilbud

Bristol-Myers Squibb har 03.07.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
539385	Opdivo infusjon 10mg/ml, 4 ml hetteglass	5 607,50 NOK	[redacted]
579240	Opdivo infusjon 10mg/ml, 10 ml hetteglass	13 957,40 NOK	
431162	Opdivo infusjon 10mg/ml, 12 ml hetteglass	16 741,70 NOK	
479954	Opdivo infusjon 10mg/ml, 24 ml hetteglass	33 447,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] NOK med tilbudt RHF-AUP og 871 868 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering *240 mg nivolumab hver 2. uke eller 480 mg hver 4. uke* inntil sykdomsprogresjon eller opptil 24 måneder i henhold til SPC. Månedskostnaden for nivolumab (Opdivo) er om lag [redacted] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Indikasjonen er i stor grad overlappende med ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda). Pembrolizumab (Keytruda) har følgende kostnader basert på inngitt pris i Onkologi 2307:

1. linjebehandling av spiserørkreft (plateepitelkarsinom) i kombinasjon med kjemoterapi

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad inkl. admin.	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Ikke rangert	pembrolizumab (Keytruda)	[redacted]		400 mg infusjon q6w
Ikke rangert	pembrolizumab (Keytruda)			200 mg infusjon q3w
Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner: - I kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10.				

I Legemiddelverkets notat presiserer medisinske fageksperter følgende (1):

«Medisinske fageksperter presiserer at det i klinisk praksis bør velges en av de to PD-1 hemmerene i førstelinje og at det ikke byttes mellom de to under behandlingen, da begge legemidlene har tilsvarende virkningsmekanisme. Maksimal behandlingslengde med en immunsjekkpunktshemmer (enten med nivolumab eller pembrolizumab) vil være to år.»

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab (Opdivo) blir innført i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av plateepitelkarsinom i øsofagus i Beslutningsforum 28.08.2023, kan metoden tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark (Medicinrådet), anbefalt 18.01.2023 (2):

> *Medicinrådet anbefaler nivolumab i kombination med kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med kræfttypen planocellulært karcinom i spiserøret og PD-L1-ekspression TPS ≥ 1 %.*
>
> *Medicinrådet vurderer, at effekten og bivirkningsbyrden af nivolumab i kombination med kemoterapi er sammenlignelig med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, som er nuværende behandling til størstedelen af patienterne.*
>
> *Medicinrådet vurderer, at nivolumab i kombination med kemoterapi kan betragtes som ligestillet med pembrolizumab i kombination med kemoterapi, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.*

Skottland (SMC), anbefalt 12.06.2023 (3):

> *Nivolumab (Opdivo®) is accepted for use within NHSScotland*

England (NICE/NHS), anbefalt 08.02.2023 (4):

> *Nivolumab with fluoropyrimidine-based and platinum-based combination chemotherapy is recommended as an option for untreated unresectable advanced, recurrent, or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma in adults whose tumours express PD-L1 at a level of 1% or more. It is recommended only if:*
>
> - *Pembrolizumab plus chemotherapy is not suitable*

- *The company provides nivolumab according to the commercial arrangement.*

Oppsummering

[redacted] I notatet fra Legemiddelverket presiserer medisinske fageksperter «at det i klinisk praksis bør velges en av de to PD-1 hemmerene i førstelinje og at det ikke byttes mellom de to under behandlingen, da begge legemidlene har tilsvarende virkningsmekanisme».

Dersom nivolumab (Opdivo) blir innført i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av plateepitelkarsinom i øsofagus i Beslutningsforum 28.08.2023, kan metoden tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	30.06.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	03.07.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	02.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	34 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.	

1. Notat for ID2021_136 fra Legemiddelverket
2. https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-xvii
3. https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/nivolumab-opdivo-i-kombination-med-fluoropyrimidin-og-platinbaseret-kemoterapi-spiserorskraeft
4. https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-oscc-full-smc2519/
5. https://nice.org.uk/guidance/ta865/chapter/1-Recommendations

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 090 – 2023 ID2021_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi

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_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Olaparib (Lynparza) innføres som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

2. Behandlingen kan gis med inntil 1 års varighet, i henhold til dokumentasjonsgrunnlaget.

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

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

4. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningsdato.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2021_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi

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 olaparib (Lynparza) innføres som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

Behandlingen kan gis med inntil 1 års varighet, i henhold til dokumentasjonsgrunnlaget.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningsdato.

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. Legemiddelverket fikk opprinnelig i oppdrag å vurdere prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av olaparib (Lynparza) i henhold til *ID2021_112: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant*

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

behandling av voksne pasienter med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2[1]-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

Legemiddelverket har i denne saken vurdert at det ikke er tilstrekkelig dokumentasjon for å kunne beregne inkrementell nytte over tid på en troverdig måte da data fra studien som informerer den helseøkonomiske modellen er svært umodne. Legemiddelverket har imidlertid gjort en vurdering av den kanadiske metodevurderingen av samme indikasjon, [redacted]

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

Olaparib (Lynparza) er innført:

- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv BRCA-mutert høygradig serøs eggstokkreft. ID2014_039 (Sak 39-2015)

- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling for pasienter med BRCA-mutert eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med platina basert kjemoterapi. ID2018_121(Sak 038-2020)
- som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilbakefall av platinasensitiv høygradig serøs eggstokkreft (BRCA-negativ). ID2018_023 (Sak 050-2020).

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

- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter behandling med nye hormonelle legemidler og hvor behandling med docetaksel, kabazitaksel og radium-223 har gitt utilstrekkelig effekt eller ikke er egnet. ID2020_008 (Sak 075-2023)

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
Brystkreft er den vanligste kreftformen hos kvinner (om lag 30 menn får brystkreft hvert år i Norge) og den rammer hovedsakelig personer over 50 år. De fleste tilfeller av brystkreft oppdages i et tidlig stadium, der behandling har kurativ hensikt og utsikten til vellykket behandling er god. Risiko for tilbakefall øker med økende tumorstørrelse, ved involvering av lymfeknuter og med økende antall affiserte lymfeknuter.

Pasienter med høy risiko for tilbakefall kan ha behov for mer behandling for å hindre tilbakefall og spredning av sykdommen. En medfødt BRCA[2]-mutasjon gir høyere risiko for å utvikle brystkreft, BRCA-muterte pasienter får ofte en mer aggressiv form for brystkreft og de er ofte yngre når de får diagnosen enn andre brystkreftpasienter. HER2-negativ brystkreft kan være

[1] HER2 = Protein som fungerer som mottaker for vekstfaktor og gir ekstra hissig vekst hos noen brystkreftsvulster.
[2] BRCA = Gen på kromosom 13 eller 17 som disponerer for arvelig kreft i bryst og/eller eggstokk, i tillegg til andre kreftformer, som bl.a prostatakreft. Det er når en person har en endret eller mutert kopi av BRCA1/2 at risikoen for kreft øker

hormonreseptor-positiv eller negativ, da såkalt trippel-negativ brystkreft (TNBK). Blant BRCA1/2-muterte pasienter har 75-80 % TNBK, mens resten har HER2-negativ hormonreseptor-positiv sykdom.

Alvorlighet og prognosetap

Kvinner med arvelig BRCA-mutasjon har en betydelig økt risiko for å utvikle brystkreft. I tillegg er de som gruppe vesentlig yngre ved diagnose og de får i hovedsak en mer aggressiv form for brystkreft med færre behandlingsalternativer enn pasientpopulasjonen med brystkreft forøvrig. Legemiddelverket har ikke vurdert den innsendte kostnad-nytte analysen grunnet usikkerhet i estimatene for den relative nytten av olaparib (Lynparza) over tid, og det er derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket vurderer imidlertid at BRCA-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall er en alvorlig sykdom.

Pasientgrunnlag i Norge

Medisinske fageksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at 30-40 pasienter med BRCA-mutert tidlig brystkreft vil være aktuelle for behandling med olaparib (Lynparza) hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Dagens behandling av HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall i norsk klinisk praksis er:

- endokrin behandling for hormonreseptor-positive pasienter
- kun observasjon for TNBK-pasienter som har blitt behandlet adjuvant eller som har komplett respons på neoadjuvant behandling
- kapecitabin for TNBK-pasienter som ikke har hatt komplett respons på neoadjuvant behandling

Behandling med aktuelt legemiddel

Olaparib (Lynparza) er et legemiddel til adjuvant behandling av brystkreft. En adjuvant behandling gis i tillegg etter standard kreftbehandling for å redusere risikoen for å få tilbakefall. Lynparza inneholder virkestoffet olaparib som hemmer et enzym kalt poly (ADP-ribose) polymerase (PARP), som er nødvendig for reparasjon av DNA-skade. Kreftceller er utsatt for mye DNA-skade og ved å hemme PARP-enzymet hemmes reparasjonen av DNA, og kreftcellene vil dø.

Indikasjon

Monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

Virkningsmekanisme

Olaparib (Lynparza) er en PARP-hemmer. PARP-enzymene er nødvendig for effektiv reparasjon av DNA-enkelttrådbrudd, og hemming av reparasjon fører til høy grad av genomisk ustabilitet. I kreftceller, som allerede har en høy DNA-skadebelastning sammenlignet med friske celler, fører genomisk ustabilitet på et uakseptabelt nivå til at cellene dør.

Dosering

Anbefalt dose av olaparib (Lynparza) er 300 mg (to tabletter à 150 mg) som skal tas to ganger daglig, tilsvarende en daglig dose på totalt 600 mg. Tablett à 100 mg er tilgjengelig for dosereduksjon. Det anbefales at pasientene behandles i opptil 1 år, alternativt til sykdomsresidiv eller uakseptabel toksisitet dersom det inntreffer først.

Bivirkninger

Sikkerhetsprofilen til olaparib (Lynparza) har vært forbundet med bivirkninger, vanligvis av mild eller moderat alvorlighetsgrad (CTCAE grad 1 eller 2), og har som regel ikke krevd seponering av behandling. De vanligste bivirkningene på tvers av kliniske studier hos pasienter som fikk

olaparib som monoterapi (≥ 10 %) var kvalme, fatigue, anemi, oppkast, diaré, nedsatt appetitt, hodepine, nøytropeni, hoste, dysgeusi, leukopeni, svimmelhet, dyspné og dyspepsi. Bivirkninger av grad ≥ 3 som forekom hos > 2 % av pasientene var anemi (15 %), nøytropeni (5 %), fatigue/asteni (4,2 %), leukopeni (2,5 %) og trombocytopeni (2,1 %). Bivirkninger som oftest førte til doseavbrudd og/eller reduksjoner ved monoterapi var anemi (16 %), kvalme (7 %), oppkast (6 %), fatigue/asteni (6 %) og nøytropeni (6 %). Bivirkninger som oftest førte til permanent seponering var anemi (1,8 %), kvalme (1,0 %), fatigue/asteni (0,9 %), trombocytopeni (0,7 %), nøytropeni (0,6 %) og oppkast (0,5 %).

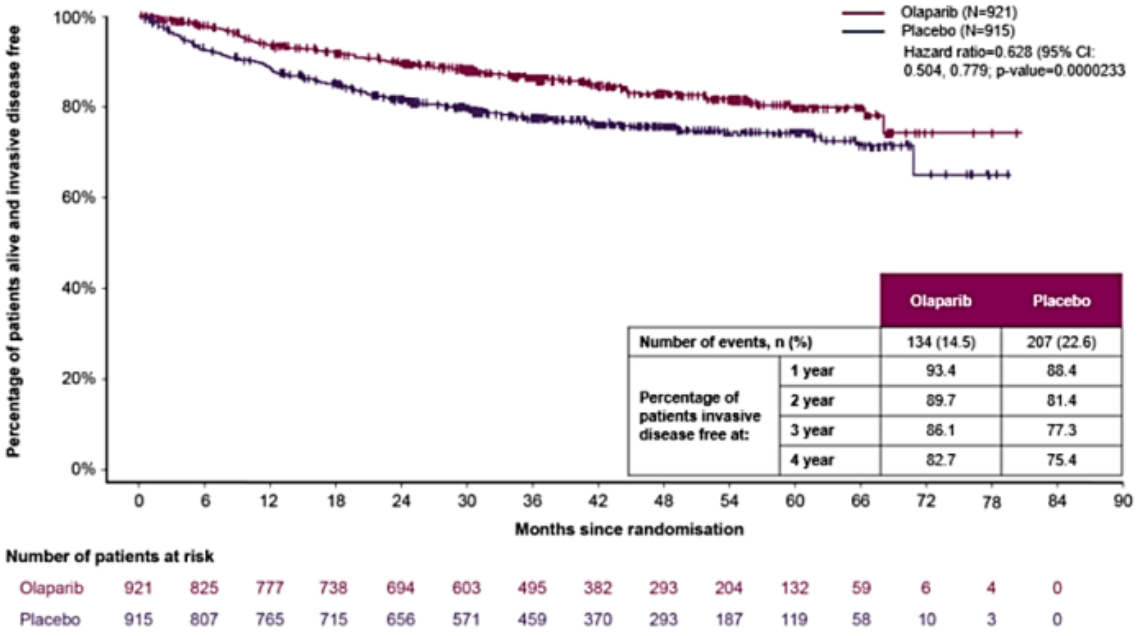
For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for olaprib (Lynparza).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat
Effekten av adjuvant behandling med olaparib (Lynparza) for pasienter med BRCA1/2-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall etter (neo)adjuvant kjemoterapi ble undersøkt i en stor, dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert fase 3-studie som belyser effekten av adjuvant behandling med olaparib (Lynparza) sammenlignet med placebo (observasjon), alene eller i kombinasjon med endokrin behandling (OlympiA). Ved siste datakutt er median oppfølgingstid i studien på 3,5 år.

Det primære utfallsmålet i studien var invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS), med fjernmetastatisk sykdomsfri overlevelse (DDFS) og totaloverlevelse (OS) som sekundære utfallsmål. Effekten av olaparib (Lynparza) anses som klinisk relevant med en statistisk signifikant effekt på IDFS, DDFS og OS.

- Ved siste datakutt er differansen i andeler pasienter som har hatt et tilbakefall 8,1 % i favør av olaparib (Lynparza), og for fjernemetastatiske tilbakefall er tilsvarende differanse 7,2 % i favør av olaparib(Lynparza)

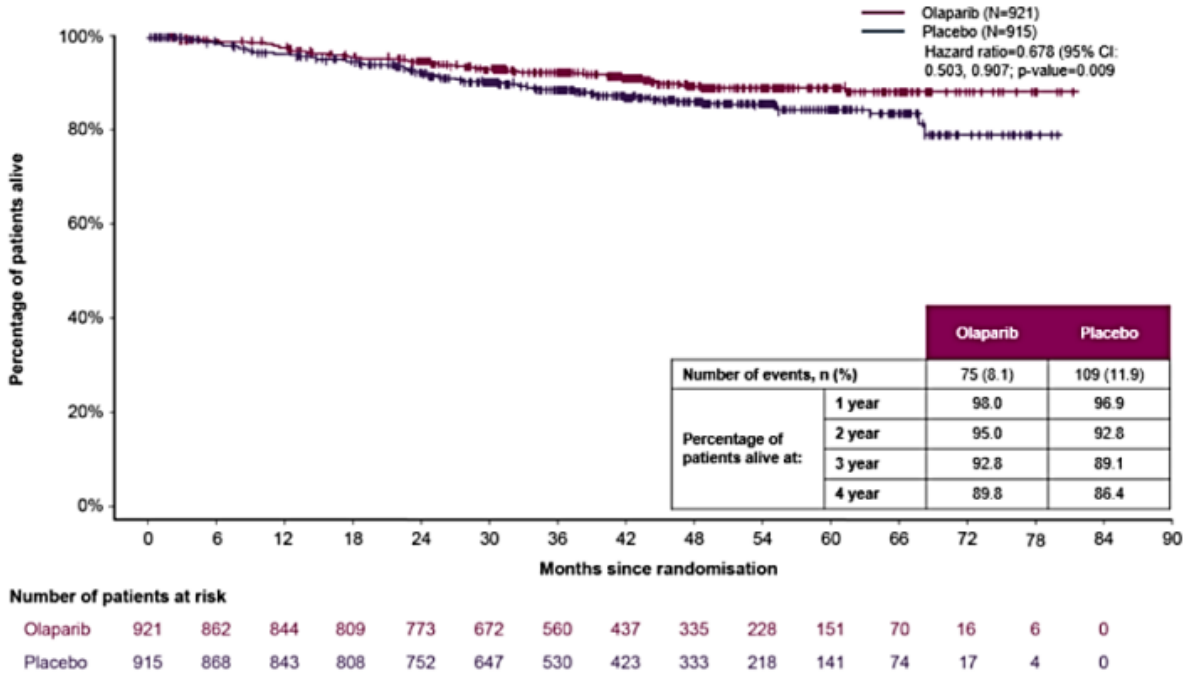
Invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS)



Figur 5 Invasiv sykdomsfri overlevelse for ITT populasjonen fra OlympiA, datakutt 12. juli 2021 (kilde: AstraZeneca)

Total overlevelse (OS)

Ettersom fjernmetastatiske tilbakefall sjeldent kan kureres vil denne effektforskjellen med høy sannsynlighet kunne føre til en overlevelsesgevinst over tid. Da kun 10 % av hendelsene er nådd, er data for OS svært umodne, men det er en signifikant forskjell mellom armene med en HR på 0,68 (95 % KI: 0,47 – 0,97).



Figur 8 Totaloverlevelse for ITT populasjonen fra OlympiA, datakutt 12. juli 2021 (kilde: AstraZeneca)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at OlympiA-studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er av god kvalitet og at det er en styrke at det er gjennomført en stor, dobbeltblindet, kontrollert studie. Studien viser at pasienter som behandles med olaparib (Lynparza) har færre tilbakefall (både lokalt og fjernspredning) i tidsrommet som er studert (3,5 år), men Legemiddelverket mener at det er stor usikkerhet knyttet til hvor stor nytte behandlingen med olaparib (Lynparza) vil ha for norske pasienter over tid. Brystkreftpasienter som får diagnosen før sykdommen har spredt seg til andre deler av kroppen lever stadig lenger og etter 15 år er om lag 80 % i live. En oppfølgingstid på 3,5 år er relativt sett svært kort for å kunne si noe om pasientene lever lenger etter adjuvant behandling med olaparib (Lynparza).

Effektdata fra OlympiA-studien er lovende, men det er en svakhet at data er umodne, med høy grad av sensurering. Dette medfører at estimatene for relativ effekt over tid blir beheftet med høy grad av usikkerhet.

Legemiddelverket mener det er uheldig at TNBK-pasienter uten tilfredsstillende respons på neoadjuvant kjemoterapi ikke har samme komparator i studien som i norsk klinisk praksis, som er kapecitabin. Legemiddelverket mener likevel dette er å forvente da kapecitabin ikke var i bruk for denne pasientgruppen på det tidspunktet da studien startet. Både europeiske og norske retningslinjer anbefaler å gi olaparib (Lynparza) fremfor kapecitabin til aktuelle TNBK-pasienter, og EMA har i sin vurdering (EPAR-rapport) ikke problematisert bruken av kapecitabin nevneverdig og mener observasjon er akseptabel komparator for aktuell indikasjon.

Flere studier peker på svært begrenset effekt av kapecitabin relativt til observasjon for pasienter med en «BRCA-lignende» fenotype og i tillegg er det sannsynlig ut ifra et tumorbiologisk rasjonale at effekten av olaparib (Lynparza) er vesentlig bedre enn effekten av kapecitabin for BRCA-muterte pasienter på grunnlag av såkalt «syntetisk letalitet». Et fenomen der kombinasjonen av to defekter, som hver for seg ikke er nok til å drepe en celle, sammen gir celledød. Dette fenomenet gjelder for BRCA-mutasjon og PARP-hemmere fordi både BRCA-mutasjon og hemming av PARP vil gi en opphopning av dobbelttrådbrudd i DNA og føre til manglende reparasjon av disse. Behandling med kapecitabin vil derimot føre til en annen type DNA skade som kan repareres uavhengig av BRCA.

Legemiddelverket vurderer basert på dette at vi kan se til den relative effekten av olaparib (Lynparza) sammenlignet med observasjon fra OlympiA-studien, men at det er mulig at den er noe lavere for pasienter i norsk klinisk praksis da det ikke kan utelukkes at kapecitabin kan ha en viss effekt også for BRCA-muterte pasienter. Det er imidlertid ikke mulig å tallfeste den relative nytten av olaparib (Lynparza) sammenlignet med kapecitabin på en troverdig måte basert på tilgjengelig dokumentasjon.

OlympiA-studien viser at adjuvant behandling med olaparib (Lynparza) gir en signifikant reduksjon i både lokale- og fjernmetastatiske tilbakefall og en signifikant økning i overlevelse. Legemiddelverket vurderer imidlertid at estimater på langtidseffekten av olaparib (Lynparza) over et livstidsperspektiv blir svært usikre da effektdata fra studien er umodne, med høy grad av sensurering. Dette er problematisk da helsegevinstene forbundet med adjuvante behandlinger i stor grad ligger langt frem i tid slik at hovedandelen (>90 %) av helsegevinsten forbundet med olaparib-behandlingen kommer fra et tidsrom det ikke finnes data på fra studien.

Legemiddelverket vurderer, basert på diskusjonen ovenfor, at vi ikke kan etablere et troverdig anslag på relativ nytte over tid og har følgelig ikke beregnet kostnadseffektiviteten av adjuvant olaparib (Lynparza) til aktuell indikasjon. Adjuvant behandling med olaparib (Lynparza) har imidlertid en signifikant effekt på både lokale- og fjernmetastatiske tilbakefall samt på overlevelse for aktuelle pasienter sammenlignet med observasjon.

Videre har behandlingen en maksimal behandlingslengde på 1 år og det er dermed lite usikkerhet rundt kostnadsbildet og budsjettkonsekvensene av en eventuell innføring.

Helseøkonomi
Vurderinger av kostnadseffektivitet og alvorlighet basert på den kanadiske analysen: Canada (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH) publiserte nylig en helseøkonomisk analyse av adjuvant behandling med olaparib til HER2-negativ BRCA-mutert brystkreft. CADTH har beregnet at gjenværende leveår for aktuelle pasienter med dagens behandling (kun observasjon) er om lag 22 og 17 år for pasienter med hhv. TNBK og HR-positiv sykdom (diskonterte tall, diskonteringsrate på 1,5 %).

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør AstraZeneca 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 per tiden ingen andre PARP-hemmere til samme indikasjon.

Oppsummering
[redacted] Dersom olaparib (Lynparza) innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten for aktuell indikasjon i Beslutningsforums møte 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningsdato.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: *Ingen informasjon.*
- Danmark: *Ingen informasjon.*
- Skottland (SMC): *Under vurdering. Publiseringsdato ikke fastsatt.*
- England (NICE): *Olaparib (alone or with endocrine therapy) is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the adjuvant treatment of HER2-negative high-*

risk early breast cancer that has been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in adults with germline BRCA1 or 2 mutations.

- Canada (CADTH): *CADTH recommends that Lynparza be reimbursed by public drug plans for the adjuvant treatment of adult patients with deleterious or suspected deleterious germline BRCA-mutated (gBRCAm), human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative high-risk early breast cancer who have been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy if certain conditions are met.*

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, 27.06.2023

Sak til beslutning: ID2021_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne pasienter med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_112 O*laparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne pasienter med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 22.06.2023 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

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

ID2021_112 olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne pasienter med kimbane BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	03.09.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.11.2021, oppdatert 03.02.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	02.08.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22.11.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21.09.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	14.06.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	265 dager hvorav 46 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 219 dager, hvorav 23 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	26.05.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.05.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	09.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	26 dager hvorav 15 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 7 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	20.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 20. juni 2023

ID2021_112 Olaparib (Lynparza) som monoterapi eller i kombinasjon med endokrin behandling til adjuvant behandling av voksne med BRCA1/2-mutasjoner som har HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall, og som tidligere har blitt behandlet med neoadjuvant eller adjuvant kjemoterapi

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 14.06.2023 med vedlegg. Det var i utgangspunktet bestilt en kostnad-nyttevurdering, men Legemiddelverket har i denne saken vurdert at det er stor usikkerhet knyttet til å etablere et troverdig anslag på inkrementell nytte over tid da studiedata er svært umodne. Legemiddelverket har imidlertid gjort en vurdering av den kanadiske metodevurderingen av samme indikasjon.

Lynparza har fått MT for aktuell indikasjon basert på OlympiA-studien som er en fase III RCT der pasienter med BRCA-mutert, HER2-negativ tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall ble randomisert til adjuvant behandling med olaparib eller placebo med eller uten samtidig endokrin behandling. Etter median oppfølgingstid på 3,5 år var det signifikant reduksjon i både lokale og fjernmetastatiske residiv og en signifikant økning i overlevelse. Overlevelsesdata er svært umodne, med kun 10% av hendelsene nådd, men Legemiddelverket mener det er sannsynlig at adjuvant behandling med olaparib gir en overlevelsesgevinst sammenlignet med dagens standardbehandling.

Dagens kliniske praksis for adjuvant behandling er endokrin behandling for HR-positive pasienter, observasjon for TNBK-pasienter som har blitt behandlet adjuvant eller som har komplett respons på neoadjuvant behandling og kapecitabin for pasienter som ikke har hatt komplett respons på neoadjuvant behandling. Klinikere Legemiddelverket har konsultert anslår at 30-40 pasienter vil være aktuelle for behandling med Lynparza til aktuell indikasjon hvert år. Behandlingen har en maksimal varighet på 12 mnd.

Pristilbud

AstraZeneza har 09.06.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
560293	56 tbl	27 754,60 NOK	[redacted]
155485	56 tbl	27 754,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 724 000 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 300 mg x 2 i henhold til SPC. Månedskostnaden for Lynparza er om lag [redacted] med tilbudt RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke gjort egne beregninger av alvorlighetsgrad av sykdommen eller kostnadseffektivitet av olaparib sammenlignet med dagens behandling. Legemiddelverket har gjort en vurdering av den kanadiske metodevurderingen til samme indikasjon [redacted]

Budsjettkonsekvenser

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	21 900 000 NOK
Avtalepris mottatt 09.06.2023 inkl. mva.	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er pt ingen andre PARP-hemmere til samme indikasjon.

Informasjon om refusjon av olaparib (Lynparza) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Ingen informasjon.

Skottland (SMC): Under vurdering.[1] Publiseringsdato ikke fastsatt.

England (NICE/NHS): Olaparib (alone or with endocrine therapy) is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the adjuvant treatment of HER2-negative high-risk early breast cancer that has been treated with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy in adults with germline BRCA1 or 2 mutations. It is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.[2] Publisert 10.05.2023.

Oppsummering

[redacted] Dersom Lynparza innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten for aktuell indikasjon i Beslutningsforums møte 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningsdato.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	26.05.2023	Endelig rapport: 15.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.05.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	26 dager hvorav 15 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 7 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	

[1] olaparib (Lynparza) (scottishmedicines.org.uk)

[2] 1 Recommendations | Olaparib for adjuvant treatment of BRCA mutation-positive HER2-negative high-risk early breast cancer after chemotherapy | Guidance | NICE

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 091 – 2023 ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

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_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi innføres som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft (TNBK) med høy risiko for tilbakefall.

2. Det bør gjøres en individuell faglig vurdering av nytte/risiko av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling (etter operasjon) hos pasienter som oppnår patologisk komplett respons (pCR) post neoadjuvant.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

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.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

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 vurdering utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi innføres som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft (TNBK) med høy risiko for tilbakefall.

Det bør gjøres en individuell faglig vurdering av nytte/risiko av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling (etter operasjon) hos pasienter som oppnår patologisk komplett respons (pCR) post neoadjuvant.

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 en ny indikasjon for et allerede innført legemiddel i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet vurdering for ID2021_131 pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi,

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall.

Det var opprinnelig bestilt en kostnad-nytte-vurdering, men Legemiddelverket har vurdert det hensiktsmessig med en forenkling ettersom behandlingsprinsippet er kjent og det er gjort flere tidligere metodevurderinger av pembrolizumab (Keytruda), til andre (inkludert beslektede) indiksjoner.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum
Pembrolizumab (Keytruda) er innført i Nye metoder til en rekke indikasjoner innenfor (se nedenfor).

Brystkreft:

- i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom. ID2021_039 (Sak 051-2022)

Andre kreftindikasjoner:

- i kombinasjon med lenvatinib (Kisplyx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne. ID2021_079 (Sak 074-2022)

- til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling. Behandlingen skal kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG-status 0-1. ID2014_041 (Sak 29-2017 og Sak 117-2017)

- til behandling av lokalavansert og metastaserende malignt melanom. ID 2014_034 (Sak 58-2015)

- til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft hos voksne med PD-L1 uttrykk på minst 50 % uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor. ID2016_067 (Sak 38-2017)

- til behandling av pasienter med residiverende eller refraktært Hodgkins lymfom etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) og behandling med brentuksimabvedotin (Adcetris), eller som ikke er kvalifisert til transplantasjon og har blitt behandlet med brentuksimabvedotin (Adcetris). ID2017_005 (Sak-100-2017)

- til lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. 2017_060 (Sak 24-2018)

- i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft uten plateepitelhistologi med PD-L1 uttrykk lavere enn 50%. ID2018_043 (Sak 40-2019)

- i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%. ID2018_125 (Sak098-2020)

- til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III. ID2018_067 (Sak 73-2019)

- som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC) hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 1. ID2019_025 (Sak 099-2020)

- i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. ID2019_045 (Sak 075-2020)

- til førstelinjebehandling av metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller -dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne. ID2020_078 (Sak 005-2022)

- som monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt ID2020_082 (Sak118-2021)

- i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10. ID2021_030 (Sak 098-2022)

Pembrolizumab (Keytruda) er ikke innført:

- til behandling av spiserørskreft. ID2019 063 (Sak 77-2021)
- 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. ID2021_080 (Sak 066-2023)

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

Brystkreft er den kreftformen som forekommer hyppigst hos kvinner (om lag 30 menn får brystkreft hvert år i Norge). Risikoen for å få brystkreft øker også med alderen, og de fleste tilfeller inntreffer etter fylte 50 år (median alder for brystkreft er 62 år for begge kjønn). De fleste tilfeller av brystkreft oppdages i et tidlig stadium, der behandling har kurativ hensikt og utsikten til vellykket behandling er god. Risiko for tilbakefall øker med økende tumorstørrelse, ved involvering av lymfeknuter og med økende antall affiserte lymfeknuter.

Trippel-negativ brystkreft (TNBK) er en undergruppe av brystkreft som forekommer hos om lag 10-15 % av pasientene. Hos disse pasientene mangler kreftcellene reseptorer som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 (human epidermal vekstfaktor 2) ikke er til stede på overflaten av cellene (eller kun i små mengder). Dette betyr at østrogen ikke har direkte betydning for kreftcellenes vekst og medfører at hormon-blokkerende behandling (f.eks. tamoksifen) er uten effekt. Samtidig betyr det at kreftcellene ikke benytter seg av vekststimulerende signaler som går via HER2-proteinet, og uten denne egenskapen er målrettet behandling mot HER2 også uvirksom (f.eks. trastuzumab).

Det er dermed færre tilgjengelige behandlingsmuligheter for TNBK enn for andre subtyper av brystkreft. TNBK er noe mer aggressiv og kan metastasere oftere enn andre mer vanlig forekommende brystkrefttyper, og prognosen synes også å være dårligere. Fem-års relativ overlevelse for TNBK (basert på amerikanske data for perioden 2012-2018) var 91 % for pasienter med lokalisert stadium, 66 % for regionalt stadium og 12 % for pasienter med

fjernmetastaser. For alle stadiene samlet var 5-års relativ overlevelse 77 %. TNBK forekommer noe hyppigere hos kvinner yngre enn 40 år, og hos personer som har BRCA[1]-mutasjon

Alvorlighet og prognosetap
Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge
Legemiddelverket anslår, basert på innspill fra medisinske fageksperter, at om lag 130 pasienter med TNBK vil kunne være aktuelle for behandling med pembrolizumab hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer
For pasienter med trippel-negativ brystkreft (TNBK) har eneste behandlingsalternativ tidligere vært kjemoterapi (cytostatisk behandling) gitt neoadjuvant, dvs. før lokalbehandling som brystkirurgi med eventuelt tillegg av strålebehandling.

- Kirurgiske behandlingsmuligheter av primærtumor er enten å fjerne brystet (mastektomi) eller brystbevarende kirurgi (BCT). BCT foretrekkes der det er teknisk mulig og forholdene ligger til rette for det.
- Postoperativ strålebehandling anbefales når følgende faktorer er til stede: etter BCT, ved stor primærtumor/ lokalavansert stadium, etter ikke-radikalt kirurgisk inngrep og ved N+ sykdom (spredning til lymfeknuter).
- Pasienter som ved operasjon etter neoadjuvant kjemoterapibehandling fortsatt har betydelig gjenværende tumor (non-pCR), bør vurderes for kapecitabin postoperativt (adjuvant). Tidspunkt for oppstart av kapecitabin vil vanligvis være etter avsluttet strålebehandling.

Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) anbefaler følgende behandling av TNBK (ved tilgjengelighet av pembrolizumab (Keytruda)), basert på oppdateringer fra American Society of Clinical Oncology (ASCO) etter resultater fra den kliniske studien KEYNOTE-522.

- Pasienter med stadium II eller III (i tråd med inklusjonskriteriene i KEYNOTE-522) anbefales pembrolizumab (Keytruda) (200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke) i kombinasjon med neoadjuvant kjemoterapi (12 ukers behandling med paklitaksel/karboplatin, etterfulgt av 4 kurer epirubicin + syklofosfamid [EC90; antracyklin]), etterfulgt av 9 kurer adjuvant pembrolizumab (Keytruda) hver 3. uke. Behandlingen kan benyttes uavhengig av PD-L1-status.

Ved intoleranse for eller ikke tilgjengelighet av pembrolizumab (Keytruda) er anbefalingen fra NBCG:

- 4 kurer antracyklin (EC90) etterfulgt av 12 ukers taksan-behandling (paklitaksel/karboplatin). Alternative behandlingsmuligheter ved TNBK (ulike kombinasjonsregimer og doseringsfrekvenser, etter individuell vurdering) er også en mulighet, som beskrevet i de nasjonale behandlingsretningslinjene.

Det foreligger LIS-anbefalinger for terapiområdet brystkreft, med egne anbefalinger for gruppen trippel-negativ brystkreft (LIS 2207 Onkologi).

Pembrolizumab (Keytruda) inngår i dette legemiddelanbudet, men det er ytterligere presisert til hvilken aktuell indikasjon legemidlet er innført:

- «*til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom*».

[1] BRCA = Gen på kromosom 13 eller 17 som disponerer for arvelig kreft i bryst og/eller eggstokk, i tillegg til andre kreftformer, som bl.a prostatakreft. Det er når en person har en endret eller mutert kopi av BRCA1/2 at risikoen for kreft øker

Dette er en annen indikasjon enn den som gjelder for denne metodevurderingen. Det er ikke kjent hvorvidt det er aktuelt å utvide LIS-anbefalingene til også å inkludere den nå aktuelle indikasjonen innenfor brystkreft.

Behandling med aktuelt legemiddel

Det nasjonale handlingsprogrammet beskriver bruk av pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av adjuvant behandling med pembrolizumab (Keytruda) hos TNBK-pasienter. I den neoadjuvante behandlingssekvensen benyttes pembrolizumab (Keytruda) i tillegg til standardbehandling (kjemoterapi), og vil dermed ikke fortrenge annen behandling (komparator vil være standardbehandling uten tillegg av pembrolizumab (Keytruda)). I den adjuvante behandlingssekvensen er imidlertid situasjonen en litt annen.

- Som beskrevet over, kan det være aktuelt å tilby kapecitabin som adjuvant behandling til non-pCR-pasienter (dvs. pasienter som har betydelig gjenværende tumor ved operasjon)
- Det finnes foreløpig ingen data som kan informere om nytteverdi eller gi støtte til bruk av PD-1/PD-L1-hemmere (som pembrolizumab (Keytruda)) i kombinasjon med kapecitabin post-neoadjuvant (kapecitabin var ikke tillatt som adjuvant behandling i KEYNOTE-522-studien).

I det nasjonale handlingsprogrammet er det ikke gitt noen føringer for bruken av pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling (dvs. hvorvidt pasientene har betydelig gjenværende tumor, pCR eller ikke ved operasjon, etter neoadjuvant behandling). Ut fra terapianbefalingene kan det dermed være aktuelt at pembrolizumab (Keytruda) vil kunne fortrenge adjuvant behandling med kapacitabin til non-pCR-pasienter.

Det er imidlertid viktig å være oppmerksom på at det foreløpig ikke finnes data som informerer om relativ effekt av pembrolizumab (Keytruda) sammenliknet med kapacitabin, begge gitt som adjuvant behandling. Det foreligger derfor ikke dokumentasjon som gir støtte for at pembrolizumab (Keytruda) vil kunne erstatte kapacitabin gitt adjuvant til non-pCR-pasienter.

Aktuell indikasjon

Trippel-negativ brystkreft (TNBK): pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium TNBK med høy risiko for tilbakefall.

Virkningsmekanisme:

Pembrolizumab (Keytruda) er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer dens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab (Keytruda) forsterker T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø. Dette kan resultere i redusert tumorvekst.

Dosering

Ved neoadjuvant og adjuvant behandling av TNBK, bør pasientene behandles med neoadjuvant pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi med 8 doser av 200 mg hver 3. uke eller 4 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil sykdomsprogresjon som utelukker fullstendig kirurgi eller uakseptabel toksisitet, etterfulgt av adjuvant behandling med pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi med 9 doser av 200 mg hver 3. uke eller 5 doser av 400 mg hver 6. uke, eller inntil tilbakefall eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

Over begge faser av den aktuelle kliniske studien (neoadjuvant og adjuvant fase kombinert) forekom behandlingsrelaterte bivirkninger (AE) av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 77,1 % i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen og hos 73,3 % i placebo + kjemoterapi-gruppen. De vanligst forekommende (≥30 %) behandlingsrelaterte AE (uansett alvorlighetsgrad) var kvalme, alopecia (hårtap), anemi, nøytropeni, fatigue og diare. Behandlingsrelaterte AE førte til seponering av studiebehandlingen i hos 27,7 % i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen og hos 14,1 % i placebo + kjemoterapi-gruppen. Behandlingsrelaterte SAE forekom hos 34,1 % i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen og hos 20,1 % i placebo + kjemoterapi-gruppen. Det var 4 dødsfall (0,5 %) i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen og 1 dødsfall (0,3 %) i placebo + kjemoterapi-gruppen som ble vurdert å være forårsaket av behandlingsrelaterte AE. Ingen nye bivirkningssignaler ble identifisert som følge av disse dødsfallene. De fleste behandlingsrelaterte AE forekom i den neoadjuvante fasen av studien, og forklares med den samtidige behandlingen med kjemoterapi i denne fasen.

Immunmedierte AE (uansett alvorlighetsgrad) forekom hos 33,5 % i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 12,9 %) og hos 11,3 % i placebo + kjemoterapi-gruppen (alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 1,0 %). Immunmedierte AE resulterte i dødsfall hos 2 pasienter (0,3 %) i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen (ingen pasienter i placebo + kjemoterapi-gruppen); lungebetennelse (neoadjuvant fase) og autoimmun encefalitt (adjuvant fase). Også de fleste immunmedierte AE forekom i den neoadjuvante fasen av studien. Det ble ikke identifisert noen nye indikasjonsspesifikke, immunrelaterte AE knyttet til bruken av pembrolizumab (Keytruda) i forbindelse med denne studien.

Pembrolizumab (Keytruda) har vært markedsført og i klinisk bruk gjennom flere år, og for ulike godkjente bruksområder/indikasjoner. For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for pembrolizumab (Keytruda).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat

Effektdokumentasjon er basert på den kliniske studien KEYNOTE-522, en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie hos voksne pasienter med nydiagnostisert, tidligere ubehandlet, stadium II/III trippel-negativ brystkreft (TNBK), uten tegn til fjernmetastaser (n=1174). Pasienter kunne inkluderes i studien uavhengig av PD-L1-status. Pasientene ble randomisert (2:1) til enten pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi eller placebo + kjemoterapi. Primære effektmål var patologisk komplett respons (pCR) ved tidspunkt for brystkirurgi og hendelsesfri overlevelse (EFS). Sekundære effektmål var bl.a. totaloverlevelse (OS).

Data fra studien ved interimsanalyse 2 (IA2) som var siste formelle og endelige analyse for pCR, median oppfølgingstid i studien 15,5 måneder) viste at:

- 64,0 % i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen og 54,7 % i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådde pCR ved tidspunkt for brystkirurgi.
- Dette tilsvarte en stratifisert/estimert og statistisk signifikant forskjell mellom behandlingsgruppene på 9,2 % (95 % KI: 2,8-15,6; p=0,002).

Ved den foreløpig siste interimsanalysen (IA4) ble pCR ikke formelt testet for ITT-populasjonen, men det ble gjort en støttende analyse med alle randomiserte pasienter inkludert ved dette tidspunktet. Median oppfølgingstid i studien ved IA4 var 39,1 måneder. Resultatene viste at:

- 63,0 % i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen og 55,6 % i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådde pCR.
- Dette tilsvarte en stratifisert/estimert forskjell mellom behandlingsgruppene på 7,5 % (95 % KI: 1,6-13,4), som er en (numerisk) nedgang sammenlignet med resultatene ved IA2.

Data for hendelsesfri overlevelse (EFS) var umodne ved det foreløpig siste analysetidspunktet (IA4). Basert på tilgjengelige data, ble EFS ved 42 måneder estimert til:

- 83,5 % (95 % KI: 80,5-86,0) i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen og 74,9 % (95 % KI: 69,8-79,2) i placebo + kjemoterapi-gruppen; en forskjell mellom behandlingsgruppene på 8,6 % (HR for EFS: 0,63; 95 % KI: 0,48-0,82; p<0,001).
- Den vanligste hendelsen i analysen av EFS var tilbakefall av sykdommen (fjernspredning), og færre pasienter utviklet fjernmetastaser i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen (7,7 %) sammenliknet med placebo + kjemoterapi-gruppen (13,1 %).

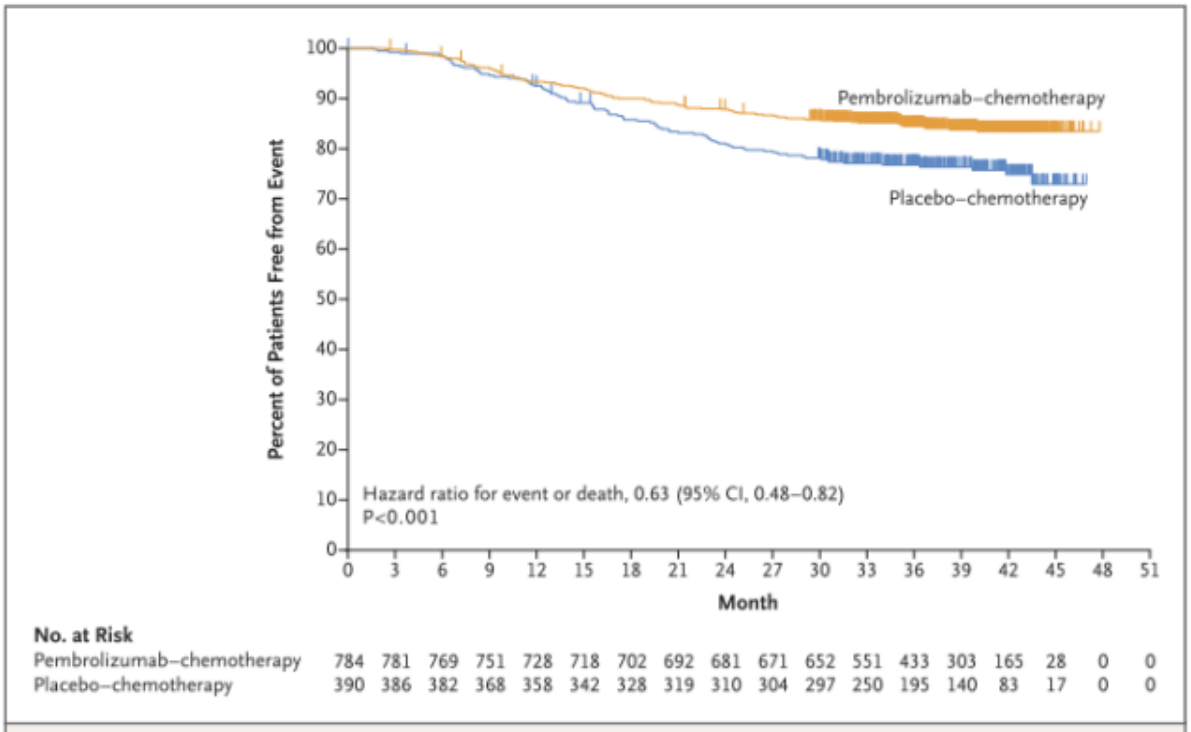


Figure 1. Kaplan–Meier Estimates of Event-free Survival According to Treatment Group (Intention-to-Treat Population).
Tick marks represent data censored at the last time that the patient was known to be alive and without an event (defined as disease progression that precluded definitive surgery, local or distant recurrence, occurrence of a second primary cancer, or death from any cause). The hazard ratio and confidence interval were analyzed with the use of a Cox proportional-hazards model, with treatment as a covariate and with stratification according to the randomization stratification factors of nodal status (positive or negative), tumor size (T1 [diameter, >1.0 to 2.0 cm] to T2 [diameter, >2.0 to 5.0 cm] or T3 [diameter, >5.0 cm] to T4 [locally advanced disease]), and frequency of carboplatin administration (once weekly or once every 3 weeks).

Figur 3: Kaplan-Meier-estimater for hendelsesfri overlevelse (EFS) (datakutt 23.03.2021) (17)

Data for totaloverlevelse (OS) var også umodne ved analysetidspunktet for IA4, og det ble heller ikke vist noen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene. Basert på tilgjengelige data, ble sannsynligheten for OS ved 42 måneder estimert til:

- 89,2 % (95 % KI: 86,7-91,3) i pembrolizumab (Keytruda) + kjemoterapi-gruppen og 84,1 % (95 % KI: 79,5-87,7) i placebo + kjemoterapi-gruppen (en forskjell mellom behandlingsgruppene på 5,1 %) (HR for OS: 0,72; 95 % KI: 0,51-1,02).

Helseøkonomi

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør MSD 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 pembrolizumab (Keytruda) til aktuell indikasjon besluttes innført i Beslutningsforums møte 28.08.2023, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oppsummering
[redacted] Dersom pembrolizumab (Keytruda) innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten for aktuell indikasjon i Beslutningsforums møte 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningsdato.

Informasjon om refusjon i andre land
- Sverige: Innført. Publisert 10.06.2022.
- Danmark: Delvis innført, men begrenset til non-pCR pasienter.
  «*Medicinrådet **anbefaler** pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som adjuverende behandling efter operation til patienter, **som ikke opnår** komplet tumorsvind efter operation (non-pCR). […]*
  *Medicinrådet **anbefaler ikke** pembrolizumab som adjuverende behandling (efter operation) til patienter med lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft, som har høj risiko for tilbagefald, og **som opnår** komplet tumorsvind (pCR) efter neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.*»
  Publisert 27.04.2023.
- Skottland (SMC): Innført. Publisert 05.05.2023.
- England (NICE/NHS): Innført. Publisert 14.12.2022.

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, 03.08.2023

Sak til beslutning: ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_131 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt av pembrolizumab som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering/notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 17.07.2023 klarert at metodevurderingen/notatet og prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_131: Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XXI - I kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	07.10.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.11.2021 oppdatert 13.02.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	19.05.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21.10.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	10.06.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	22.06.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	370 dager. Dette innebærer 270 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	14.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	23.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	10 dager hvorav 1 dag i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 8 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 23. juni 2023

ID2021_131: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi som neoadjuvant behandling, etterfulgt som monoterapi som adjuvant behandling etter kirurgi, til behandling hos voksne med lokalavansert eller tidlig stadium trippel-negativ brystkreft med høy risiko for tilbakefall

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 22.06.2023 der Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av pembrolizumab i henhold til aktuell bestilling og godkjent SPC. Det var opprinnelig bestilt en kost-nytte-vurdering, men Legemiddelverket har vurdert det hensiktsmessig med en forenkling ettersom behandlingsprinsippet er kjent og det er gjort flere tidligere metodevurderinger av pembrolizumab.

Effektdokumentasjonen for aktuell indikasjon er basert på KEYNOTE-522 som er en dobbeltblindet randomisert kontrollert fase III studie som inkluderte pasienter med nydiagnostisert stadium II eller III trippel-negativ brystkreft (TNBK). Pasientene ble randomisert til enten pembrolizumab + kjemoterapi eller placebo + kjemoterapi. Basert på andre datakutt etter median oppfølgning 15,5 mnd, hadde 64,0 % av pasientene i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 54,7 % i placebo + kjemoterapi-gruppen oppnådd patologisk komplett respons ved operasjonstidspunktet (statistisk signifikant forskjell på 9,2 prosentpoeng). Hendelsesfri overlevelse ved 42 mnd ble estimert til 83,5 % i pembrolizumab + kjemoterapi-gruppen og 74,9 % i placebo + kjemoterapi-gruppen (statistisk signifikant forskjell på 8,6 prosentpoeng). Overlevelsesdata var fortsatt umodne ved siste datakutt og det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.

Legemiddelverket har konsultert medisinske fageksperter som anslår at ca 130 pasienter per år med TNBK vil være aktuelle for behandlingen.

Pristilbud

MSD Norge har 15.06.2023 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for behandlingen av aktuell indikasjon:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
585359	Keytruda inf kons 25 mg/ml, 4 ml hetteglass	38 764,80 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på 1 347 500 NOK med maks-AUP og [redacted] med tilbudt RHF-AUP. Månedskostnaden er [redacted] med tilbudt RHF-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 200 mg hver 3. uke i henhold til SPC. Behandlingen har en varighet på inntil ca 1 år pr pasient (8 doser 200 mg hver 3. uke neoadjuvant og inntil 9 doser 200 mg hver 3. uke adjuvant).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke gjort beregninger av alvorlighetsgrad eller kostnadseffektivitet i denne saken. TNBK har en dårligere prognose enn andre subtyper av brystkreft. [redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser. En grov beregning basert på 130 pasienter pr år og behandling i 17 sykluser (maksimal behandlingsvarighet), gir en behandlingskostnad på [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Keytruda til aktuell indikasjon besluttes innført i Beslutningsforums møte 28.08.2023, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda) i andre land

Sverige: Innført. Publisert 10.06.2022.[1]

Danmark: Delvis innført. «Medicinrådet *anbefaler* pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som adjuverende behandling efter operation til patienter, som ikke opnår komplet tumorsvind efter operation (non-pCR). […] Medicinrådet *anbefaler ikke* pembrolizumab som adjuverende behandling (efter operation) til patienter med lokalt fremskreden eller tidlig triple-negativ brystkræft, som har høj risiko for tilbagefald, og som opnår komplet tumorsvind (pCR) efter neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med kemoterapi.» Publisert 27.04.2023. [2]

Skottland (SMC): Innført. Publisert 05.05.2023. [3]

England (NICE/NHS): Innført. Publisert 14.12.2022. [4]

Oppsummering

[redacted] Dersom Keytruda innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten for aktuell indikasjon i Beslutningsforums møte 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningsdato.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	14.06.2023	Endelig rapport: 22.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	15.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	23.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	10 dager hvorav 1 dag i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma og 8 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.	

[1] Keytruda (pembrolizumab) för neoadjuvant och adjuvant behandling av trippelnegativ bröstcancer (janusinfo.se)

[2] Pembrolizumab (Keytruda) i kombination med kemoterapi (medicinraadet.dk)

[3] pembrolizumab-keytruda-final-may-2023-for-website.pdf (scottishmedicines.org.uk)

[4] 1 Recommendations | Pembrolizumab for neoadjuvant and adjuvant treatment of triple-negative early or locally advanced breast cancer | Guidance | NICE

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 092 – 2023 ID2022_020 Axikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2022_020 Axikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Axikabtagenciloleucel (Yescarta) innføres til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje 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 beslutningstidspunktet så fremt nødvendige forberedelser med sykehus som skal gjennomføre behandlingen er på plass.

4. Behandlinger med metoden krever at det er inngått nødvendige avtaler mellom leverandør, helseforetak og Sykehusapotek.

5. Fagdirektørene vil ta stilling til om flere helseforetak enn Oslo universitetssykehus HF kan være aktuelle behandlingssenter.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2022_020 Axikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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

ID2022_020 Axikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi

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 axikabtagenciloleucel (Yescarta) innføres til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet så fremt nødvendige forberedelser med sykehus som skal gjennomføre behandlingen er på plass.

Behandlinger med metoden krever at det er inngått nødvendige avtaler mellom leverandør, helseforetak og Sykehusapotek.

Fagdirektørene vil ta stilling til om flere helseforetak enn Oslo universitetssykehus HF kan være aktuelle behandlingssenter.

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 for axikabtagenciloleucel (Yescarta). Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

alvorlighet, samt usikkerheten og budsjettvirkningene i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling for ID2022_020: axikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

Vurderingen til Legemiddelverket tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum
Legemidlet er allerede innført i Nye metoder:

Axikabtagenciloleucel (Yescarta) *er innført:*

- til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling ID2017_105, ID 2019_143 (Sak 132-2022)

I forbindelse med beslutningen om innføring ble følgende tilleggskriterier også lagt til grunn:

- *Før metoden kan tas i bruk må de nødvendige avtalene mellom leverandør, Oslo universitetssykehus HF, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp HF signeres.*
- *Behandlingen skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF.*
- *Relevante behandlingsdata skal registreres slik at effekten kan følges over tid.*
- *Ved indikasjonsutvidelse av Yescarta vil det fremforhandles en ny avtale som også inkluderer indikasjonen diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom*

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
Relapserende/refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er en aggressiv subtype av non-Hodgkins lymfom (NHL). Høygradig B-cellelymfom (HGBL) er en undergruppe av storcellet B-lymfom som er spesielt aggressiv og kan være aktuell for annen behandling enn standardbehandlingen for DLBCL. Denne gruppen har ofte trekk av Burkitt lymfom og/eller aberrasjoner i genene som koder for c-myc og bcl-2 og/eller bcl-6.

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er den vanligste subtype av B-celle non-Hodgkins lymfom, og utgjør cirka 30-35 % av alle tilfellene av non-Hodgkins lymfom. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer, og ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder.

Om lag 340 pasienter diagnostiseres med DLBCL hvert år i Norge. Selv om DLBCL kan forekomme hos barn, øker insidensen med økt alder. Populasjonene som er relevante for denne metodevurderingen består av pasienter som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

Alvorlighet og prognosetap
Pasienter med primær refraktær eller tidlig relapserende DLBCL og HGBL har en alvorlig prognose med få tilgjengelige behandlingsalternativer ifølge medisinske fageksperter. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at aktuell pasientpopulasjon behandlet med

dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALYs. (I den helseøkonomiske analysen har Legemiddelverket beregnet to estimater for absolutt prognosetap. APT i Scenario 1 er 13,24 og APT i Scenario 2 er 12,84).

Pasientgrunnlag i Norge
Medisinske fageksperter Legemiddelverket har kontaktet anslår at om lag 20-25 pasienter vil være aktuelle for behandling med axikabtagenciloleucel (Yescarta) hvert år, men de understreker at dette estimatet er usikkert og vil være avhengig av seleksjonskriterier som eventuelt implementeres i klinisk praksis.

Behandling i norsk klinisk praksis
Behandling av pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) følger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av maligne lymfomer fra Helsedirektoratet, sist oppdatert 6. mars 2023. Rundt 60-70 % av pasientene blir kurert ved dagens førstelinjebehandling med rituksimab kombinert med syklofosfamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (R-CHOP). Standardbehandling (SOC) ved andre behandlingslinje i kurativ setting består av rituksimab kombinert med kjemoterapi (R-IME, R-ICE, R-GDP or R-DHAP) etterfulgt av høydose kjemoterapi (HDT) og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) for de som responderer på kjemoterapi og som er egnet for ASCT. Selv om HDT-ASCT har et kurativt potensial, vil kun halvparten av pasientene responderer på kjemoterapi i andre linje og være i stand til å få ASCT. Utsiktene er særlig dårlig hos pasienter som har primær refraktær sykdom eller som får tidlig tilbakefall etter førstelinjebehandling.

Behandling med aktuelt legemiddel
Aksikabtagenciloleucel (Yescarta) er CAR-T celleterapi, en type avansert behandling der pasientens egne T-celler reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de blir i stand til å identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19. Antigenet CD19 finnes kun på B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler, som for eksempel ved DLBCL og PMBCL. Når aksikabtagenciloleucel (Yescarta) gis til pasienten, vil de modifiserte T-cellene gjenkjenne og drepe kreftcellene, og dermed bidra til å fjerne kreftsykdommen. Den kliniske prosessen starter med leukaferese, hvor pasientens egne mononukleære celler, inkludert T-celler, høstes fra perifert blod. Cellene sendes deretter til et sentralt produksjonslaboratorium hvor CAR-T cellene blir laget ved å bruke et retrovirus til å sette DNA-et for det kimære proteinet inn i DNA-et til pasientens T-celler. De modifiserte cellene blir deretter stimulert og ekspandert, for så å bli fryst ned og sendt tilbake til behandlingsstedet. Pasientene venter vanligvis 3-4 uker mens behandlingen lages.

Aksikabtagenciloleucel (Yescarta) er en engangsbehandling som gis som infusjon. Før infusjonen får pasientene en kur med lymfodepleterende kjemoterapi (fludarabin i kombinasjon med syklofosfamid) for å redusere antallet konkurrerende T-celler.

- Aksikabtagenciloleucel (Yescarta) er innført til behandling av pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling (se Nye Metoder ID2017_105, ID2019_143)

Aktuell indikasjon
Aksikabtagenciloleucel (Yescarta) er indisert til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

Virkningsmekanisme
Aksikabtagenciloleucel (Yescarta) er en autolog T-celle immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor til å uttrykke en kimær antigenreseptor (CAR) rettet mot CD19.

Dosering
Behandling består av en enkeltdose til infusjon som inneholder en infusjonsvæske, dispersjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én infusjonspose. Måldosen er 2×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (innenfor et område på $1 \times 10^6 – 2 \times 10^6$ celler/kg), med maksimalt 2×10^8 CAR-positive levedyktige T-celler for pasienter som veier 100 kg eller mer.

Bivirkninger
Alvorlige bivirkninger forekom hos de fleste pasientene, både med aksikabtagenciloleucel (Yescarta) og med standardbehandling. Ingen nye, viktige sikkerhetsproblemer ble identifisert i den nye populasjonen. De mest hyppige bivirkningene hos pasienter behandlet med aksikabtagenciloleucel (Yescarta) rapportert i ZUMA-7 studien var cytokinfrigjøringssyndrom (CRS), encefalopati og infeksjoner. I overkant av halvparten av pasientene fikk alvorlige bivirkninger, hvorav CRS og nevrotoksisitet var vanligst. Både CRS og nevrotoksisitet kan være livstruende og kreve behandling i intensivavdeling på sykehus. Infeksjoner kan også være en livstruende bivirkning både av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) og av standardbehandling.

For ytterligere informasjon se godkjent preparatomtale for aksikabtagenciloleucel (Yescarta).

Effektdokumentasjon
Klinisk effekt og sikkerhet for aksikabtagenciloleucel (Yescarta) hos voksne pasienter med r/r DLBCL eller HGBL er vist i en fase 3 randomisert åpen studie kalt ZUMA-7. Totalt 359 pasienter ble randomisert 1:1 til å motta engangsbehandling med infusjon av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) eller standardbehandling (SOC). SOC bestod av 2 til 3 sykluser av kjemoimmunterapi etterfulgt av HDT-ASCT hos de som responderte.

Primærendepunktet i studien var hendelsesfri overlevelse (EFS).

- Ved en median oppfølgingstid på 24,9 måneder var median EFS **8,3 måneder** (95 % CI: 4,5 – 15,8 måneder) i aksikabtagenciloleucel (Yescarta)-armen sammenlignet med **2,0 måneder** (95 % CI: 1,6 – 2,8 måneder) i placebo armen (stratifisert hasard ratio (HR) på 0,398 (95 % CI: 0,308 – 0,514))

Sekundærendepunktene støttet primærutfallsmålet.

- Total responsrate (ORR) var på **81 %** og komplett respons (CR) var på **68 %** hos pasienter behandlet med aksikabtagenciloleucel (Yescarta)sammenlignet med henholdsvis **42 % og 23 %** hos pasienter behandlet med SOC.
- Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var **14,7 måneder** (95 % CI: 5,4 - NE) i aksikabtagenciloleucel (Yescarta)-armen sammenlignet med **3,7 måneder** (95 % CI: 2,9 – 5,3) i SOC armen.

Observert effekt var konsistent hos relevante subgrupper. Ved den prespesifiserte interim analysen av EFS var data for totaloverlevelse (OS) umodne.

Under metodevurderingen ble oppdaterte OS data ved et datakutt fra 25. januar 2023 ettersendt av Gilead.

- Etter en median oppfølgingstid på 47 måneder og 45,8 måneder for henholdsvis aksikabtagenciloleucel (Yescarta)-armen og SOC armen var median OS **ikke nådd** for aksikabtagenciloleucel (Yescarta) og **31,1 måneder** for SOC armen med estimert 4 års totaloverlevelse på hhv 54,6 % og 46, 0 %. (HR = 0,726 (95 % CI: 0,540 – 0,977, stratifisert log-rank 1-sidig p-verdi = 0,017).

Legemiddelverkets vurdering av effekt:
Dette er den første godkjente indikasjonen for CAR-T behandling til r/r DLBCL, der markedsføringstillatelsen er basert på data fra en randomisert kontrollert studie. Det randomiserte kontrollerte studiedesignet til ZUMA-7 er egnet for å etablere klinisk effekt av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) sammenlignet med SOC. Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til den faktiske effektstørrelsen.

Vurderinger omkring ny antilymfombehandling (NALT)
Ved den primære definisjonen av EFS, var hoveddriveren av gevinsten av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) knyttet til en større andel som fikk ny antilymfombehandling (NALT) i SOC armen **(35 %)** sammenlignet med Aksikabtagenciloleucel (Yescarta)-armen **(6 %).**

På den annen side, oppstod sykdomsprogresjon og død mer hyppig hos pasienter behandlet med aksikabtagenciloleucel (Yescarta) sammenlignet med SOC (**henholdsvis 46 % versus 42 %** og **6 % versus 3 %)**. I en åpen studie vil en beslutning om initiering av ny kreftbehandling før sykdomsprogresjon sannsynligvis være såkalt informativ (dvs. gi systematiske skjevheter/bias).

Ved en nærmere vurdering av NALT-hendelsene, fant Legemiddelverket at over halvparten (35/63) av hendelsene i SOC armen var «for tidlig» initiering av NALT, dvs. initiering av NALT hos pasienter som responderte på SOC, pasienter som hadde stabil sykdom etter kun én syklus av kjemoterapi og pasienter som mottok ny behandling før de hadde mottatt studiebehandlingen. Følgelig ser det ut til at en manglende tro på effekten av SOC i sammenheng med det åpne studiedesignet, har ført til skjevhet (bias) i relativ effekt i favør av aksikabtagenciloleucel (Yescarta).

Legemiddelverket etterspurte en sensitivitetsanalyse som ser på innvirkningen denne biasen har på EFS, hvor «for tidlig» NALT-hendelser ble fulgt frem til sykdomsprogresjon. Gilead har ikke sendt inn en slik analyse, med begrunnelse om at dette ikke var definert i protokollen til ZUMA-7. Legemiddelverket valgte derfor å bruke en lignende sensitivitetsanalyse tidligere utført av FDA (USAs mat- og legemiddelkontroll). De to EFS definisjonene, den primære definisjonen av EFS og FDA sin sensitivitetsanalyse av EFS, er grunnlaget for Legemiddelverkets to hovedanalyser presentert i den helseøkonomiske analysen.

OS er også utsatt for bias på grunn av «for tidlig» NALT hendelser. Skjevheten er trolig ikke like stor som for EFS siden det kliniske forløpet er mindre sensitivt til innvirkningen av «for tidlig» behandlingsbytte (stort sett CAR-T).

Legemiddelverket oppsummerer at:
Effekt og sikkerhet av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) er godt dokumentert, men et sikkert estimat på effektstørrelsen sammenlignet med standardbehandling kan ikke etableres basert på innsendt dokumentasjon. Videre er det utfordrende å anslå andelen pasienter som kan bli kurert på behandling med aksikabtagenciloleucel (Yescarta).

Helseøkonomi
Kostnadseffektivitet
Legemiddelverket har vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen fra Gilead og forutsetningene for denne. Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet knyttet til størrelsen på relativ effekt av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) sammenlignet med SOC grunnet definisjonen av EFS i det åpne studiedesignet. Legemiddelverket har derfor utført to hovedanalyser:

- **Analyse 1** er basert på den primære definisjonen av EFS og OS resultater fra hele studiepopulasjonen i ZUMA-7 (som er Gilead sin grunnanalyse). Denne analysen er vurdert som for optimistisk siden nytten av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) er drevet av et høyt antall «for tidlige» NALT hendelser i SOC armen, fremfor hendelser som progresjon eller dødelighet.
- **Analyse 2** er basert på en alternativ definisjon av EFS basert på FDA sin sensitivitetsanalyse. I denne analysen er pasientene som mottok «for tidlig» NALT fulgt til progresjon eller stabil sykdom ved dag 150. Denne analysen er vurdert som for konservativ siden den genererer en EFS som er for optimistisk i SOC armen, siden de fleste pasientene mottok CAR-T som NALT. Legemiddelverkets inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøk (IKER) for aksikabtagenciloleucel (Yescarta) sammenlignet med SOC i de to analysene er:

Tabell. 1 Resultater fra Legemiddelverkets analyse 1 og 2

NoMA's analysis 1 – primary definition of EFS			
	Axi-cel (Yescarta)	SOC	Difference
Total costs	4 309 734	3 646 583	663 150
Total QALYs Total life years	6,93 8,90	5,55 7,39	1,38 1,51
Incremental cost per QALY gained Incremental cost per life year gained			480 150 438 698

NoMA's analysis 2 – alternative definition of EFS (as per FDA's sensitivity analysis)			
	Axi-cel (Yescarta)	SOC	Difference
Total costs	4 309 734	2 834 002	1 475 732
Total QALYs Total life years	6,93 8,90	5,78 7,39	1,15 1,51
Incremental cost per QALY gained Incremental cost per life year gained			1 286 026 976 250

- **Analyse 1:** 480 150 NOK (maksimal AUP uten mva.) per kvalitetsjusterte leveår (QALY). Med avtalepris: [redacted] (RHF AUP uten mva).

- **Analyse 2:** 1 286 026 NOK (maksimal AUP uten mva.) per kvalitetsjusterte leveår (QALY). Med avtalepris: [redacted] (RHF AUP uten mva).

Det er en ganske stor forskjell mellom IKER presentert i de to analysene. Dette kan delvis forklares av en liten reduksjon i nytte i analyse 2 sammenlignet med analyse 1 (1,15 versus 1,38 QALYs). Hoved driveren for forskjellene i IKER er relatert til kostnader for etterfølgende behandling, siden tiden pasientene er i EFS påvirker andelen pasienter som mottar CAR-T etter standardbehandling i SOC armen. Tiden pasientene er i EFS påvirker også kostnader knyttet til andre helsetjenester. Aksikabtagenciloleucel (Yescarta) og andre legemidler inkludert i analysene har rabatterte konfidensielle priser. Begge analysene har begrensninger og usikkerheter.

Analyse 1 overestimerer de inkrementelle QALY gevinstene på grunn av «for tidlig» NALT, hovedsakelig CAR-T, i SOC armen. «For tidlig» NALT underestimerer også de inkrementelle kostnadene på grunn av høyere kostnader knyttet til CAR-T behandling enn hva man kunne forvente seg hvis pasientene hadde fortsatt på SOC frem mot sykdomsprogresjon. Derfor er det forventet at reell IKER er høyere enn 480 000 NOK/ Med avtalepris er denne [redacted] (RHF AUP uten mva.).

Analyse 2 er basert på aggregerte publiserte Kaplan Meier kurver og Legemiddelverket mangler tilgang på individuelle pasientdata, som er en stor begrensning i denne analysen. Legemiddelverket anser at denne analysen gir en EFS i SOC armen som er for optimistisk fordi tid-til EFS hendelsen måler nytten av to etterfølgende SOC behandlinger i senere linje (hovedsakelig CAR-T). Følgelig er det ventet at reell IKER vil være lavere enn 1 290 000 NOK. Med avtalepris er denne [redacted] (RHF AUP uten mva.).

I analyse 2 er tiden for initiering av tredjelinjesbehandling satt lik som EFS-kurven for SOC armen. Dette resulterer i at en lavere andel pasienter i SOC armen mottar kostbar tredjelinjesbehandling som fører til lavere totalkostnader i SOC armen og dermed øker de inkrementelle kostnadene og IKER sammenlignet med analyse 1. Legemiddelverket har ikke justert for fordelingen av, eller type andre- og tredjelinjesbehandling i analyse 2 siden dette vil være basert på antagelser fremfor empiriske data.

Legemiddelverket oppgir at analyse 1 er for optimistisk og analyse 2 er for konservativt. Legemiddelverket anser at reell IKER ligger et sted mellom disse scenariene 480 000 NOK og 1 290 000 NOK som [redacted]

Forskjellen mellom disse analysene er til en viss grad drevet av en reduksjon i redusert relativ effekt for EFS for aksikabtagenciloleucel (Yescarta) sammenlignet med SOC (redusert inkrementell QALY gevinst i analyse 2 sammenlignet med analyse 1), men hovedsakelig av kostnader til etterfølgende behandling, siden tiden pasienten er i EFS påvirker andelen pasienter som mottar CAR-T etter standardbehandling i SOC armen. Tiden pasientene er i EFS påvirker også kostnader knyttet til andre helsetjenester.

[redacted]

Legemiddelverkets totalvurdering

- Legemiddelverket vurderer at den relative effekten for EFS anvendt i Legemiddelverkets hovedanalyse 1 (HR = 0,4) er biased i favør av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) på grunn av «for tidlig» initiering av NALT.
- På den andre side er den alternative EFS analysen basert på aggregerte Kaplan Meier kurver fra FDA sin sensitivitetsanalyse anvendt i Legemiddelverkets hovedanalyse 2 (HR = 0,7) biased i disfavør av aksikabtagenciloleucel (Yescarta).
- Mangelen på data på pasientnivå er en betydelig begrensning i analyse 2, hovedsakelig for ekstrapoleringen av EFS og totalkostnadene ved SOC.
- Også i analysen av total overlevelse vil det være skjevhet pga. for tidlig start av NALT.
- Sammenliknet med EFS analysen vurder Legemiddelverket imidlertid at denne skjevheten vil være mer begrenset, da NALT administrering (primært CAR-T) før progresjon i mindre utstrekning vil påvirke det totale kliniske forløpet.
- Den opprinnelige OS analysen var umoden. Oppdaterte OS resultater viser en statistisk signifikant fordel for aksikabtagenciloleucel (Yescarta). Dette er spesielt oppmuntrende med tanke på den høye andelen av etterfølgende aksikabtagenciloleucel (Yescarta) behandling i SOC armen. Mens det kurative potensiale av ASCT anses veletablert, er imidlertid oppfølgingstiden fremdeles for kort for å kunne verifisere kur-fraksjonen estimert for aksikabtagenciloleucel (Yescarta).

Antagelser rundt andelen pasienter som mottar etterfølgende behandling og fordelingen av CAR-T versus annen standardbehandling har stor innvirkning på kostnadene i modellen. Disse antagelsene er svært usikre og gjør det vanskelig å etablere et presist estimat på IKER.

Om pristilbudet

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Gilead 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 beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Det er lagt til grunn 25 pasienter årlig og med avtalepris blir budsjettvirkningen på [redacted] RHF-AUP inkl. mva.

Beregningene inkluderer kun legemiddelkostnader for Yescarta og SOC i **andre** behandlingslinje og tar ikke hensyn til en forflytning av kostnader av Yescarta fra tredje til andre behandlingslinje. De reelle budsjettvirkningene vil derfor være lavere enn beregnet fordi de ikke har hensyntatt skift i behandlingskostnader fra tredje til andre linje. Indikasjonsendringen vil medføre noen ekstra pasienter, men i hovedsak at flere pasienter blir behandlet med aksikabtagenciloleucel (Yescarta) tidligere.

Avtaleverk for gen- og celleterapier
I henhold til preparatomtalen skal aksikabtagenciloleucel (Yescarta) administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med aksikabtagenciloleucel (Yescarta). Avtalene som er inngått mellom aktuelle sykehus, Sykehusapotekene HF og Gilead i forbindelse med innføring av aksikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling regulerer særlige forhold knyttet til aksikabtagenciloleucel Yescarta, og vil oppdateres dersom aksikabtagenciloleucel (Yescarta) innføres til utvidet indikasjon i spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom legemiddelet blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunkt så framt nødvendige forberedelser med sykehus som skal gjennomføre behandlingen er på plass. Det er foreløpig ingen etablert konkurranse på dette området, men det er flere legemidler på vei til samme bruksområde.

Informasjon om refusjon i andre land
- Sverige: Metoden er til vurdering hos TLV
- Danmark: Metoden er til vurdering i Medicinrådet
- Skottland (SMC): ingen informasjon om Yescarta til DBCL i 2L
- England (NICE/NHS): Metoden er anbefalt til begrenset bruk innenfor Cancer Drug Fund 07.06.2023. *Axicabtagene ciloleucel meets NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life. The cost-effectiveness estimates are within the range NICE normally considers an acceptable use of NHS resources for end of life treatments. But, because of the uncertainty, an acceptable costeffectiveness estimate would need to be at the lower end of the range. The cost-effectiveness estimate for axicabtagene ciloleucel is above the lower end of the range, so it cannot be recommended for routine use in the NHS. Axicabtagene ciloleucel has the potential to be cost effective, but more evidence is needed to reduce the uncertainties. Evidence from the trial and from NHS practice could help address these. So, axicabtagene ciloleucel is recommended for use in the Cancer Drugs Fund.*

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

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

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, 08.08.2023

Sak til beslutning: ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2022_020 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat/(metodevurdering) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.08.2023 klarert at notatet og prisnotatet 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

ID2022_020 Axikabtagenciloleucel (Yescarta) til behandling av voksne pasienter med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.01.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	14.02.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	14.10.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14.02.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16.01.2023 (første innsendelse som ble mottatt 04.11.2022 var ikke komplett)
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	30.06.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	155 dager. Dette innebærer 34 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	19.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	23.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	01.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	44 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 8 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 36 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 01. 08.2023

ID2022_020: Behandling av voksne med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi.

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets metodevurdering datert 30.06.2023 av axicabtagene ciloleucel (Yescarta) for behandling av voksne med diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) som får tilbakefall innen 12 måneder etter fullføring av, eller som er refraktære overfor, førstelinje kjemoimmunterapi. Legemiddelverket har vurdert relativ effekt, kostnad og alvorlighetsgrad.

Yescarta er fra før innført for samme indikasjon i tredje linje, vi viser til beslutning i Beslutningsforum 18.oktober 2022 (ID2017_105 og ID2019_143):

1. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) innføres til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn det som ligger til grunn for denne beslutningen.
3. Før metoden kan tas i bruk må de nødvendige avtalene mellom leverandør, Oslo universitetssykehus HF, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp HF signeres.
4. Behandlingen skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF.
5. Relevante behandlingsdata skal registreres slik at effekten kan følges over tid.
6. Behandlingen kan tas i bruk til tilbudt pris fra 15.11.2022. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av nødvendige forberedelser for å ta i bruk axicabtagene ciloleucel.
7. Ved indikasjonsutvidelse av Yescarta vil det fremforhandles en ny avtale som også inkluderer indikasjonen diffust storcellet B-celle lymfom og primært mediastinalt B-celle lymfom.

Pristilbud

Gilead har 23.06.2023 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
402302	Yescarta, Infusjonsvæske 1 pose	3 984 723,80 NOK	[redacted]

Yescarta er en engangsbehandling og hele kostnaden gjelder når infusjonen blir administrert til pasienten.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet to ulike scenarioer for å estimere kostnadseffektivitet. Scenario 1 inkluderer primær definisjon av hendelsesfri overlevelse (EFS) og total overlevelse (OS) i studiegrunnlaget (ZUMA-7). Legemiddelverket vurderer at over halvparten av pasientene i komparatorarmen fikk ny anti lymfombehandling for tidlig og dette har stor innvirkning på resultatet. Dette skyldes trolig det åpne studiedesignet. Scenario 2 er basert på en sensitivitetsanalyse utført av FDA (USAs mat og legemiddelkontroll) som inkluderer en definisjon av EFS som følger pasienten til progresjon eller stabil sykdom ved dag 150, dvs initiering av ny anti lymfombehandling på et litt senere tidspunkt i sykdomsforløpet.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Scenario 1	
Maks AUP uten mva.	480 150 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 23.06.2023 uten mva.	[redacted]
Scenario 2	
Maks AUP uten mva	1 286 026 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 23.06.2023 uten mva	[redacted]

Legemiddelverket oppgir at scenario 1 er å anse som for optimistisk, og samtidig er scenario 2 å anse som for konservativt. De vurderer at reell IKER ligger et sted imellom disse to scenariene. Legemiddelverket skriver*: Det er en ganske stor forskjell mellom IKER presentert i de to analysene. Dette kan delvis forklares av en liten reduksjon i nytte i analyse 2 sammenlignet med analyse 1 (1,15 versus 1,38 QALYs). Hoveddriveren for forskjellene i IKER er imidlertid relatert til kostnader for etterfølgende behandling, siden tiden pasientene er i EFS påvirker andelen pasienter som mottar CAR-T etter standardbehandling i SOC armen. Tiden pasientene er i EFS påvirker også kostnader knyttet til andre helsetjenester.*

Videre har Legemiddelverket beregnet to estimater for absolutt prognosetap. APT i Scenario 1 er 13,24 og APT i scenario 2 er 12,84.

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser, det er lagt til grunn 25 pasienter årlig.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	91 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 23.06.2023 inkl. mva.	[redacted]

Legemiddelverket bemerker at de reelle budsjettvirkningene vil være lavere enn beregnet fordi de ikke har hensyntatt skift i behandlingskostnader fra tredje til andre linje. Indikasjonsendringen vil medføre noen ekstra pasienter, men i hovedsak at flere pasienter blir behandlet med Yescarta tidligere.

Avtaleverk for gen- og celleterapier

I henhold til preparatomtalen skal Yescarta administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Yescarta.

Avtalene som er inngått mellom aktuelle sykehus, Sykehusapotekene HF og Gilead i forbindelse med innføring av Yescarta til behandling av residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (r/r DLBCL) og primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (r/r PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk behandling regulerer særlige forhold knyttet til Yescarta, og vil oppdateres dersom Yescarta innføres til utvidet indikasjon i spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom legemiddelet blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunkt så framt nødvendige forberedelser med sykehus som skal gjennomføre behandlingen er på plass.

Det er foreløpig ingen etablert konkurranse på dette området, men det er flere legemidler på vei til samme bruksområde.

Informasjon om refusjon av Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) i andre land

Sverige: Metoden er til vurdering hos TLV

Danmark: Metoden er til vurdering i Medicinrådet

Skottland (SMC): ingen informasjon om Yescarta til DBCL i 2L

England (NICE/NHS): Metoden er anbefalt til begrenset bruk innenfor Cancer Drug Fund 07.06.2023. *Axicabtagene ciloleucel meets NICE's criteria to be considered a life-extending treatment at the end of life. The cost-effectiveness estimates are within the range NICE normally considers an acceptable use of NHS resources for end of life treatments. But, because of the uncertainty, an acceptable cost-effectiveness estimate would need to be at the lower end of the range. The cost-effectiveness estimate for axicabtagene ciloleucel is above the lower end of the range, so it cannot be recommended for routine use in the NHS.*

Axicabtagene ciloleucel has the potential to be cost effective, but more evidence is needed to reduce the uncertainties. Evidence from the trial and from NHS practice could help address these. So, axicabtagene ciloleucel is recommended for use in the Cancer Drugs Fund.

Oppsummering

Legemiddelverket har beregnet to scenarioer for kostnadseffektivitet og de opplyser om at det riktige estimatet ikke er punktestimatene for scenario 1 eller 2, men sannsynligvis ligger et sted imellom disse scenarioene. Beregning av kostnadseffektivitet er i denne saken forbundet med høy usikkerhet. [redacted]

[redacted]

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Sivertsen
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	19.06.2023	Endelig metodevurdering mottatt: 30.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	23.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	01.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	44 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 8 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 36 dager.	

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 093 – 2023 ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Darolutamid (Nubeqa) innføres ikke til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling.

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

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Vedlegg: Notat *ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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

ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling

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 vurdering fra Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at darolutamid (Nubeqa) ikke innføres til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling.

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

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 ny indikasjon for et allerede innført legemiddel i Nye metoder. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har utført en forenklet metodevurdering for ID2022_073 darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling.

Det ble opprinnelig 20.06.2022 bestilt en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) for darolutamid (Nubeqa) i kombinasjon med docetaksel til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft. Bayer har 30.01.2023 levert inn dokumentasjon til en kostnad-nytte-vurdering for ID2022_073 i henhold til bestilling.

I åpen anbudskonkurranse er det oppgitt at «Abirateron og darolutamid vil bli sammenlignet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjonssensitiv prostatakreft der det er indikasjon for trippelbehandling (inklusive docetaxel).

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Legemiddelverket har derfor ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Bayer, men har i dette notatet oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om darolutamid (Nubeqa) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft i kombinasjon med docetaksel.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Darolutamid (Nubeqa) er allerede innført til:

- til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom. Besluttet innført 26.04.2021. Legemidlet inngår i anbud. ID2019_105 (Sak 042-2021)

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

Alvorlighet og prognosetap
Ikke beregnet

Pasientgrunnlag i Norge
Ikke beregnet. Legemidlet vil inngå i anbud.

Behandling i norsk klinisk praksis
Abirateron og darolutamid (Nubeca) vil bli sammenlignet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjonsensitiv prostatakreft der det er indikasjon for trippelbehandling (inklusive docetaksel).

Helsedirektoratets Handlingsprogram for behandling av prostatakreft ble sist faglig oppdatert 27.01.2023 og omfatter bl. a behandling av kastrasjonsresistent metastatisk prostatakreft: Ved metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og akseptabelt funksjonsnivå (ECOG < 3) anbefales sekvensiell behandling med tilgjengelige livsforlengende medikamenter som ikke er brukt primært (abirateron eller enzalutamid, olaparib ved BRCA1/2-mutasjoner, docetaksel, kabazitaksel og radium 223).

Behandling bør starte allerede ved asymptomatisk progresjon. Førstevalg er et av de nye antihormonelle medikamentene abiraterone eller enzalutamid, eller kjemoterapi med docetaksel, med mindre medikamentene er gitt i kastrasjonsensitiv fase. PARP-hemmeren olaparib anbefales hos pasienter med ervervede eller nedarvede BRCA1/2- mutasjoner etter progresjon på et nytt antihormonelt medikament. Effekten av rebehandling med docetaksel der det er gitt i kastrasjonsensitiv fase er ikke undersøkt i kontrollerte studier, men kan vurderes ved langt progresjonsfritt intervall.

Pasienter som tidligere har mottatt docetaksel, og hvor sykdommen har progrediert under behandling med et nytt antihormonelt medikament, bør tilbys annen-linjes kjemoterapi med kabazitaksel fremfor det alternative anithormonelle medikamentet, basert på dokumentert overlevelsesgevinst i en randomisert kontrollert studie. Radium 223 bør tilbys pasienter med symptomgivende skjelettmetastaser uten viscerale metastaser og hvor de øvrige medikamentene er forsøkt eller kontraindisert.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon
Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling.

Virkningsmekanisme
Darolutamid (Nubeca) er en androgenreseptorhemmer som reduserer tumorcelleproliferasjon i prostata, noe som gir potent antitumoraktivitet.

Dosering
Den anbefalte dosen er 600 mg darolutamid (Nubeca) (to tabletter à 300 mg) tatt to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1 200 mg.

Bivirkninger
Forekomsten av bivirkninger av grad 3 / 4 var sammenlignbare mellom armene (66,1 % i darolutamid (Nubeca)-armen og 63,5 % i placebo armen). Insidens av de vanligst rapporterte bivirkninger (observert hos ≥10% av pasientene) var høyest i løpet av overlappende behandling med docetaksel. Neutropeni var hyppigst rapportert grad 3 / 4 bivirkning (33,7% i darolutamid-(Nubeca) armen and 34,2% i placebo armen). Bivirkninger førte til seponering av behandlingen i 13,5 prosent av pasientene i darolutamid (Nubeca)-armen og 10,6 prosent pasientene i placebo armen.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for darolutamid (Nubeca).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat
Effekten og sikkerheten til darolutamid (Nubeca) i kombinasjon med docetaksel ble vurdert i en multisenter, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie (ARASENS) hos pasienter med mHSPC. Totalt ble 1306 pasienter randomisert. Randomiserte pasienter ble stratifisert etter sykdomsomfang:

- kun ikke-regionale lymfeknutemetastaser (M1a)
- beinmetastaser med eller uten lymfeknutemetastaser (M1b) eller
- viscerale metastaser med eller uten lymfeknutemetastaser eller
- med eller uten beinmetastaser (M1c)) og etter alkalisk fosfatasenivå ved studiestart

Pasienter i studien ble delt i to studiearmer (1:1) til enten 600 mg darolutamid (Nubeca) oralt to ganger daglig (N=651) eller placebo (N=655). Begge armene fikk samtidig 75 mg/m2 docetaksel i 6 sykluser.

Behandling med darolutamid (Nubeca) eller placebo fortsatte inntil symptomatisk progressiv sykdom, endring i antineoplastisk behandling, uakseptabel toksisitet, død eller seponering. Tilstedeværelse av metastaser ble vurdert ved uavhengig sentral radiologisk gjennomgang. Følgende pasientdemografi og sykdomskarakteristikker ble balansert mellom behandlingsarmene.
- Medianalderen var 67 år (område 41–89) og 0,5 % av pasientene var 85 år eller eldre.
- Den etniske fordelingen var 52 % kaukasiske, 36 % asiatiske og 4 % mørkhudede av afrikansk opprinnelse.

71 % av pasientene hadde en ECOG PS-skår på 0, og 29 % av pasientene hadde en ECOG PS-skår på 1. 86,1 % av pasientene hadde de novo- og 12,9 % av pasientene hadde tilbakevendende sykdom.

Median PSA-nivå ved baseline var henholdsvis 30,3 µg/l og 24,2 µg/l for darolutamid (Nubeca) vs. placebogruppen. 77,0 % av pasientene hadde høyvolumsykdom og 23,0 % hadde lavvolumsykdom. Høyvolumsykdom ble definert som tilstedeværelse av viscerale metastaser eller 4 eller flere beinlesjoner, med minst 1 metastase utenfor ryggsøylen og bekkenbenet. Rundt 25 % av pasientene fikk samtidig behandling med bisfosfonater eller denosumab.

- Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS)
- Sekundære endepunkter var tid til:
    - kastrasjonsresistent prostatakreft

- smerteprogresjon (vurdert ved bruk av pasientrapportert resultat (PROs) Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF))
- symptomatisk skjeletthendelsesfri overlevelse (SSE-FS)
- første symptomatiske skjeletthendelse (SSE)
- oppstart av påfølgende antineoplastisk behandling
- forverring av sykdomsrelaterte fysiske symptomer
- oppstart av opioidbruk i ≥ 7 påfølgende dager.

Median behandlingsvarighet var 41,0 måneder hos pasienter behandlet med darolutamid (Nubeca)+docetaksel og 16,7 måneder hos pasienter behandlet med placebo+docetaksel. 87,6 % og 85,5 % av pasientene fikk hele 6 sykluser med docetaksel. 1,5 % og 2,0 % av pasientene fikk ikke docetaksel i henholdsvis darolutamid (Nubeca)+docetaksel og placebo+docetaksel-armen.

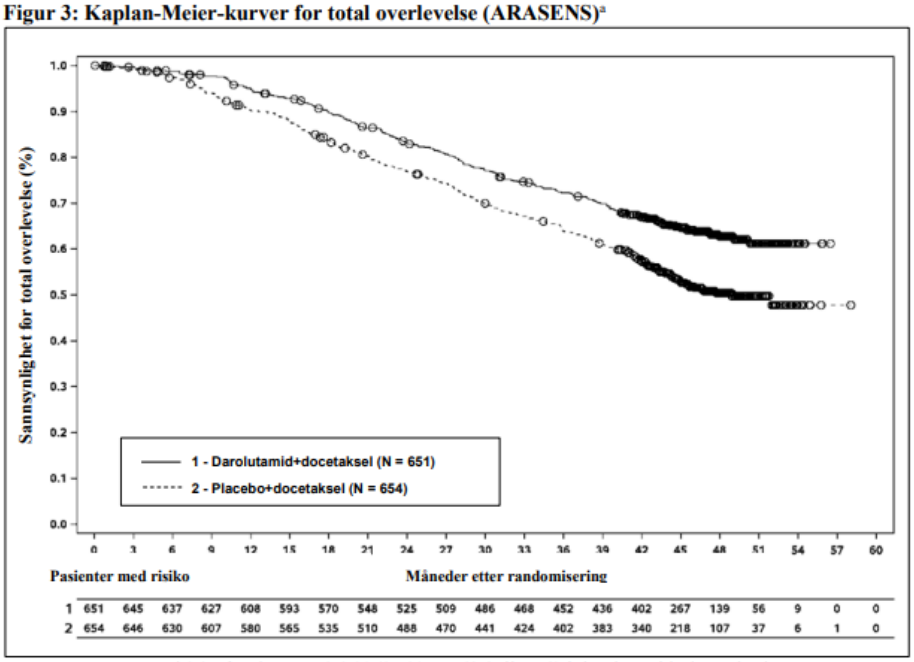
Tabell 1: OS fra ARASENS-studien

Effektparameter	Antall (%) pasienter med hendelser		Median (måneder) (95 % KI)		Hasardratio[b] (95 % konfidensintervall [KI]) p-verdi (ensidig)[c]
	Darolutamid + docetaksel (N=651)	Placebo + docetaksel (N=654)[a]	Darolutamide + docetaksel (N=651)	Placebo + docetaksel (N=654)[a]	
Total overlevelse[d]	229 (35,2%)	304 (46,5%)	IN (IN, IN)	48,9 (44,4, IN)	0,675 (0,568, 0,801) <0,0001

a én pasient i placeboarmen ble ekskludert fra alle analyser
b hasardratio < 1 i favør av darolutamid
c basert på stratifisert log-rank-test
d OS-resultater var konsekvente på tvers av pasientundergrupper, inkludert omfanget av sykdom og nivåer av alkalisk fosfatase
IN: ikke nådd

Darolutamid (Nubeca) reduserte relativ risiko for død. Relativ risiko var 35,2 % i henhold til placebo (HR 0,675, 95 % CI 0,568-0,801; P< 0,0001). Overlevelsesgevinst var uavhengig av forhåndsspesifiserte subgrupper.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse (ARASENS)[a]



a OS-raten ved 36 måneder var 72,3 % (95 % KI, 68,8 til 75,8) i darolutamid+docetaksel-armen *vs.* 63,8 % (95 % KI, 60,1 til 67,6) i placebo+docetaksel-armen.
OS-raten ved 48 måneder var 62,7 % (95 % KI, 58,7 til 66,7) i darolutamid+docetaksel-armen *vs.* 50,4 % (95 % KI, 46,3 til 54,6) i placebo+docetaksel-armen.

Følgende sekundære effektendepunkter viste en statistisk signifikant forskjell til fordel for pasientene i darolutamid+docetaksel-armen sammenlignet med pasienter i placebo+docetaksel-armen:

- tid til kastrasjonsresistent prostatakreft (median NR vs 19,1 måneder; HR=0,357, p< 0,0001)
- tid til første symptomatisk skjeletthendelse (median NR vs NR måneder; HR=0,712, p=0,0081)
- tid til initiering av påfølgende antineoplastisk kjemoterapi (median NR vs 25,3 måneder; HR=0,388, p< 0,0001).
- tid til smerteprogresjon (median NR vs 27,5 måneder; HR=0,792, p=0,0058); symptomatisk skjeletthendelsesfri overlevelse (median 51,2 vs 39,7 måneder; HR=0,609, p< 0,0001)

Helseøkonomi
Abirateron er tidligere innført i kombinasjon med docetaksel for samme pasientgruppe, ID2021_138. I gjeldende konkurranse for legemidlene abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid, LIS 2207c fremgår at følgende behandlingene er ansett sammenlignbare for hovedparten av pasientene (der trippelbehandling er indisert): *Abirateron og darolutamid vil bli sammenlignet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjonssensitiv prostatakreft der det er indikasjon for trippelbehandling (inklusive docetaxel)*

Pristilbud
Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Bayer 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
Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. Legemiddelverket vurderer at en eventuell innføring av darolutamid ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. For hver 100 pasienter som behandles med trippelbehandling med darolutamid (Nubeca) i 3 år i stedet for med abirateron i 3 år, [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom darolutamid (Nubeca) blir innført til trippelbehandling for mHSCP på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Oppsummert:
Legemiddelverket har oppsummert tilgjengelig dokumentasjon om darolutamid (Nubeca) til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjon (trippelbehandling). Abirateron og darolutamid (Nubeca) er i anskaffelsen 2207c ansett som sammenlignbare for hovedparten av pasientene til aktuell indikasjon, [redacted] Dersom darolutamid (Nubeca) blir innført til trippelbehandling for mHSCP på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige – ikke vurdert for aktuell indikasjon Anbefalt for ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom) med begrensning: *Nubeqa (darolutamid) som används för att behandla en viss form av prostatacancer ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention till läkemedlets nuvarande godkända indikation från och med den 1 maj 2021. Begränsningen innebär att Nubeqa endast subventioneras för behandling av vuxna män med icke-metastaserad kastrationsresistent prostatacancer (nmCRPC) som löper hög risk för att utveckla metastaserad sjukdom.*

- Skottland – vurdert, ikke anbefalt Fra advice: *Darolutamide (Nubeqa®) is not recommended for use within NHS Scotland. Indication under review: treatment of adults with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC) in combination with docetaxel. Darolutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) and docetaxel significantly improved overall survival compared with placebo plus ADT and docetaxel in adults with mHSPC. The submitting company's justification of the treatment's cost in relation to its health benefits was not sufficient and in addition the company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC. This advice takes account of the views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.*

- Storbritannia – anbefalt uten vurdering med «Fast track» innom Project Orbis NHS har anbefalt darolutamid for aktuell indikasjon gjennom Project Orbis UK, et internasjonalt partnerskap mellom medisinske regulatoriske myndigheter fra UK, USA, Australia og andre: *The NHS in England will become the first in Europe to roll out Darolutamide to patients whose prostate cancer has spread to other parts of the body. Darolutamide, also known by its brand name, Nubeqa®, is already available on the NHS for some patients who have localised prostate cancer but this offer is now being expanded to cover those whose cancer has spread after NHS England struck another early access agreement. The agreement has been reached after the UK medicines regulator, the MHRA approved the treatment through Project Orbis, which is an international partnership between medicines regulators in the UK, US, Australia and others, set up to speed up the approval process for promising cancer treatments. This is the latest example of the NHS delivering on the Long-Term Plan commitment to ensure patients across the country have access to the latest and most effective treatments available.*

- Irland – ikke vurdert for aktuell indikasjon (anbefalt for tidligere indikasjon etter konfidensiell prisrabatt). *The HSE has approved reimbursement following confidential price negotiations March 2022 for the treatment of adult men with non-metastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC) who are at high risk of developing metastatic disease.*

- Danmark – anbefalt uten vurdering i Retningslinjer for behandling. *Indplaceres direkte i behandlingsvejledning.*

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, 31.07.2023

Sak til beslutning: ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering/notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 17.07.2023 klarert at metodevurderingen/notatet og prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_073 Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.05.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	24.04.2022 og 20.06.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	27.03.2020/27.02.2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	30.01.2023
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	20.06.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	20.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	20.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	22.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	3 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

SYKEHUSINNKJØP

Ref.:

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: 22. juni 2023

ID2022_073: Darolutamid (Nubeqa) til menn med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC) i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjonsbehandling

Bakgrunn

Legemiddelverket har i notat datert 20.06.2023 oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om darolutamid til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft i kombinasjon med docetaksel.

Abirateron er tidligere innført i kombinasjon med docetaksel for samme pasientgruppe, ID2021_138. I gjeldende konkurranse for legemidlene abirateron, apalutamid, darolutamid og enzalutamid, LIS 2207c fremgår at følgende behandlingene er ansett sammenlignbare for hovedparten av pasientene (der trippelbehandling[1] er indisert):

Abirateron og darolutamid vil bli sammenlignet med hverandre for behandling av metastatisk kastrasjonssensitiv prostatakreft der det er indikasjon for trippelbehandling (inklusive docetaxel).

Pristilbud

Bayer har 21.06.2023 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
063426	Nubeqa 300 mg tabl, 112 stk	46 636,30 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 608 000 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 4 tabletter daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Nubeqa er om lag [redacted] RHF-AUP.

[1] Antihormonelt legemiddel, androgen suppresjon og kjemoterapi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert kostnadseffektivitet. Til sammenligning er årlige legemiddelkostnader knyttet til abirateron for samme indikasjon (trippelbehandling ved metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC)) om lag [redacted] RHF-AUP med gjeldende avtalepriser.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. Legemiddelverket vurderer at en eventuell innføring av darolutamid ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling.

For hver 100 pasienter som behandles med trippelbehandling med darolutamid i 3 år i stedet for med abirateron i 3 år[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom darolutamid blir innført til trippelbehandling for mHSCP på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av darolutamid (Nubeqa) i andre land

Se notat fra Legemiddelverket for ID2022_073.

Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert tilgjengelig dokumentasjon om darolutamid til behandling av metastatisk hormonsensitiv prostatakreft i kombinasjon med docetaksel og androgen deprivasjon (trippelbehandling). Abirateron og darolutamid er i anskaffelsen 2207c ansett som sammenlignbare for hovedparten av pasientene til aktuell indikasjon, [redacted] Dersom darolutamid blir innført til trippelbehandling for mHSCP på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	20.06.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	22.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	3 dager	

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 094 – 2023 ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Teclistamab (Tecvayli) innføres ikke til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling

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

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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

ID2022_113 Teclistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling

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 teclistamab (Tecvayli) ikke innføres til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling

Det er ikke dokumentert at nytten 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

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har i henhold til bestilling gjennomført en forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet for ID2022_133 teclistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Vurderingen til Legemiddelverket tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen og godkjent preparatomtale.

Janssen har sendt inn en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata fra den ukontrollerte, pivotale kliniske studien (MajesTEC-1). I tillegg har Janssen gjennomført en indirekte sammenlikning mot

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

en ekstern kontrollarm for å belyse den relative effekten av teclistamab (Tecvayli) sammenliknet med dagens standardbehandling. En indirekte sammenlikning er ikke bestilt av Bestillerforum for Nye metoder og er ikke beskrevet i metodevurderingen.

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

Multippelt myelom (MM, benmargskreft, myelomatose) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Myelomcellene fortrenger de normale cellene i benmargen og fører til reduksjon av mengden av normale blodceller og immunglobuliner. Myelomcellene sprer seg vanligvis i benmargen i knoklene og kan også spre seg til blodbanen. Plager som pasienten merker først er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I en tidligere metodevurdering (ID2019_137) i en liknende pasientpopulasjon (voksne pasienter med relapserende/ og eller refraktær myelomatose (RRMM) som har fått minst to tidligere behandlinger) har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Rundt 3000 personer lever i dag med myelomatose i Norge og i 2021 ble det diagnostisert 521 nye tilfeller. Janssen har antatt at litt under 30 % av disse (150 pasienter) vil være trippeleksponert og kvalifisere for behandling i 4. linje. Videre har de antatt at en andel av pasientene vil motta annen standardbehandling og at ca. 20 pasienter per år vil inngå i kliniske studier. Basert på disse antagelsene estimerer firma at ca. 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med teclistamab (Tecvayli) iht. godkjent indikasjon det første året etter innføring, dersom metoden innføres. Det er usikkerhet omkring fremtidig pasientanslag. Det antas allikevel at teclistamab (Tecvayli) i økende grad vil fortrenge dagens standardbehandling og at antall pasienter vil øke opp til ca. 65 pasienter per år i løpet av de neste fem årene. Firmas anslag bekreftes av de medisinske fageksperter Legemiddelverket har konsultert.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonale retningslinjene for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne blodsykdommer sist oppdatert desember 2021. Myelomatose behandles i hovedsak medikamentelt, og ettersom det ikke eksisterer noen kurativ behandling, tar dagens behandling sikte på å kontrollere sykdommen, bedre pasientens livskvalitet og forlenge overlevelsen. Myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall av sykdommen på tross av god respons på behandling som induserer remisjon. Ved sykdomsprogresjon initieres nye behandlingslinjer, som ofte gir gradvis kortere varighet på sykdomsremisjonen, og etter hvert resulterer i behandlingsrefraktæritet.

- Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter <70 år, samt spreke pasienter >70 år, er induksjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason **(VRd)** eller daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason **(Dara-VTd)**, etterfulgt av autolog stamcellestøtte (HMAS).
- For pasienter som ikke er aktuelle for HMAS er førstevalget **VRd.**

Ved tilbakefall av sykdom etter første behandlingslinje anbefaler retningslinjene at behandlingen tilpasses den enkelte pasient basert på blant annet pasientens alder, funksjonsstatus, komborbiditeter, tidligere behandlinger, medikamentenes bivirkningsprofil mv.

- Ved refraktæritet for enkeltmedikamenter utelukkes disse ved valg av nytt behandlingsregime
- Triplettregimer foretrekkes foran dublettregimer
- Aktuelle legemidler benyttes sammen i en lang rekke ulike kombinasjoner.

Legemiddelklasser som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer ved tilbakefall er vist i Tabell 2.

Tabell 2: Legemiddelklasser til behandling av myelomatose.

Klasse	Virkestoff
Preteasomhemmere (PI)	Bortezomib, karfilzomib, iksazomib
Immunmodulerende legmidler (IMiD)	Lenalidomid, pomalidomid, talidomid
Antistoffer	Daratumumab (CD-38), belantamab (BCMA), elotuzumab (SLAMF7)
Histon deacetylase (HDAC) – hemmere	Panobinostat
Kortikosteroider	Dexametason, prednisolon
Alkylerende kjemoterapier	Melfalan, cyclofosfamid, bendamustin

Basert på godkjent bruksområde for teklistamab (Tecvayli), gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at det vil være flere aktuelle sammenlikningsalternativer for målpopulasjonen inkludert kombinasjonsbehandling med karfilzomib eller pomalidomid. En vesentlig andel av pasientene vil ikke motta noen aktiv behandling.

Behandling med aktuelt legemiddel

RRMM behandles i all hovedsak medikamentelt. Det finnes i dag flere hovedgrupper av legemidler som benyttes i ulike kombinasjoner. For pasienter som er trippeleksponert (dvs. eksponert for immunmodulerende middel (MiD), proteasomhemmer (PI) og CD-38 monoklonalt antistoff (mAb)), er behandlingstilbudet mer begrenset.

Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det allikevel vil være flere mulige behandlingsalternativer også for disse pasientene. Basert på godkjent bruksområde for teclistamab (Tecvayli) gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at det per i dag primært vil være aktuelt å behandle pasienter i 4. linje med kombinasjoner som inkluderer pomalidomid (ca. 80 % av pasientene) eller karfilzomib (ca. 20% av pasientene).

Indikasjon

Teklistamab (Tecvayli) er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Virkningsmekanisme

Teklistamab (Tecvayli) er et bispesifikt antistoff som binder til CD3 reseptoren uttrykt på overflaten av T-cellene og B cellemodningsantigenet (BCMA) som er uttrykt på overflaten av maligne myelomatose B-linjeceller, samt senstadium B-celler og plasmaceller. Med sine to sett av bindingsseter kan teklistamab trekke CD3+ T-celler nært til BCMA+ -celler, noe som resulterer i T-celleaktivering og påfølgende BCMA+ -cellelyse og –død, slik at myelomatosekreftcellene ødelegges.

Dosering

De anbefalte dosene av teklistamab (Tecvayli) er 1,5 mg/kg ved subkutan (s.c.) injeksjon hver uke, etter opptrappingsdoser på 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg. Behandlingen skal innledes i henhold til doseringsplanen for opptrapping for å redusere insidensen og alvorlighetsgraden av cytokinfrigjøringssyndrom. På grunn av risikoen for cytokinfrigjøringssyndrom, skal pasienter instrueres om å oppholde seg i nærheten av et legesenter, og overvåkes for tegn og symptomer daglig i 48 timer etter administrering av enhver dose i doseringsplanen for opptrapping av teklistamab (Tecvayli).

Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene uavhengig av grad hos pasienter var hypogammaglobulinemi (75 %), cytokinfrigjøringssyndrom (72 %), nøytropeni (71 %), anemi (55 %), smerte i muskler og skjelett (52 %), fatigue (41 %), trombocytopeni (40 %), reaksjon på injeksjonsstedet (38 %), øvre luftveisinfeksjon (37 %), lymfopeni (35 %), diaré (28 %), pneumoni (28 %), kvalme (27 %), feber (27 %), hodepine (24 %), hoste (24 %), forstoppelse (21 %) og smerte (21 %).

Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 65 % av pasientene som fikk teklistamab (Tecvayli), inkludert pneumoni (16 %), COVID-19 (15 %), cytokinfrigjøringssyndrom (8 %), sepsis (7 %), feber (5 %), smerte i muskler og skjelett (5 %), akutt nyreskade (4,8 %), diaré (3,0 %), cellulitt (2,4 %), hypoksi (2,4 %), febril nøytropeni (2,4 %) og encefalopati (2,4 %). Cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) var som regel av lav grad og kort varighet (grad 3: 0.6%; ingen grad 4).

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for teklistamab (Tecvayli).

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet er evaluert basert på en ukontrollert, åpen, fase 1/2 multikohort studie, med effektdata fra 165 RRMM pasienter, trippeleksponert for et immunmodulerende middel (IMiD), em proteasomhemmer (PI) og et monklonalt CD-38-Antistoff (mAb) og behandlet fra 4. linje (MajesTEC-1).

- Studien rapporterte en total responsrate (primærendepunkt) på 63 %
- Nesten 40 % av pasientene (n=65) oppnådde komplette responser, hvor av 46 % (n=30) hadde minimal restsykdom (MRD)
- Median responsvarighet var 18,4 måneder og 68,5 % av pasientene som svarte på behandlingen var i fortsatt respons etter 12 måneder
- Ved en median oppfølgingstid på 14 måneder var median PFS og OS estimert til 11,3 respektive 18,3 måneder

Sikkerhetsprofilen for teklistamab (Tecvayli) var ikke-neglisjerbar. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 65 % av pasientene og inkluderte blant annet pneumoni (16 %), COVID-19 (15 %), cytokinfrigjøringssyndrom (8 %) og sepsis (7 %).

Legemiddelverkets vurdering

Den pivotale studien MajesTEC-1 rapporterer høye responsrater, støttet av data på minimal restsykdom og responsvarighet. De sekundære endepunktene, PFS og OS var basert på relativt kort oppfølgingstid (14 måneder). Median PFS og OS var estimert til 11,3 respektive 18,3 måneder, ved 52 % respektive 41 % av hendelsene nådd.

Det er usikkerhet knyttet til effektstørrelsen for tid-til hendelse endepunktene, dels pga. noe umodne data og dels pga. manglende kontrollarm, der det ikke er mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer. Behandlingsnytten er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet. Effektstørrelsen på disse endepunktene anses som klinisk relevant.

Det er en viss usikkerhet knyttet til den eksterne validiteten av pasientpopulasjonen. Sammenliknet med median alder ved sykdomsdebut i Norge (70 år) var pasientene i studien yngre (median alder 64 år). Videre hadde en større andel av pasientene lavrisiko sykdom (53 %

med ISS stadium I) og pasientene var selektert på ECOG status (kun 0-1). Selv om en slik pasientseleksjon kan anses rimelig av sikkerhetshensyn, representerer den resulterende studiepopulasjonen en noe «utypisk» populasjon av relativt «unge og friske» men tungt behandlede pasienter i sen linje.

Helseøkonomi
Teklistamab (Tecvayli) er innvilget en betinget markedsføringstillatelse (MT) som forplikter MT innehaver til å levere komplette data i etterkant av godkjenningen. Dataene som skal leveres inkluderer den endelige studierapporten fra den pivotale studien (MajesTEC-1) samt bekreftende data fra en randomisert fase 3- studie som sammenligner teklistamab (Tecvayli) i kombinasjon med daratumumab mot daratumumab, pomalidomid og deksametason **(DPd)** eller daratumumab, bortezomib og deksametason **(DVd)** hos pasienter med RRMM etter 1-3 tidligere behandlinger. Forfallsdato for disse forpliktelsen er 2028. Resultatene fra fase 3-studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet for teklistamab (Tecvayli) hos pasienter som har mottatt 1-3 tidligere behandlingslinjer.

Om pristilbudet
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.

Pasienter skal behandles med teklistamab (Tecvayli) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Janssen har levert søknad om mulighet til dosering annenhver uke til de europeiske legemiddelmyndighetene, EMA og forventer CHMP opinion rundt midt-oktober 2023, med EU avgjørelse ca. i desember 2023.

Kostnadseffektivitet
Det er ikke gjort vurderinger av kostnadseffektivitet. Legemiddelverket skriver at «Basert på godkjent bruksområde for teklistamab (Tecvayli), gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at det vil være flere aktuelle sammenlikningsalternativer for målpopulasjonen inkludert kombinasjonsbehandling med karfilzomib eller pomalidomid. En vesentlig andel av pasientene vil ikke motta noen aktiv behandling».

Betydning for fremtidig anskaffelse
I Åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer blir teclistamab (Tecvayli) sammenlignet med alnuctamab og elranatamab ved benmargskreft. Dersom teklistamab (Tecvayli) innføres i Beslutningsforum 28.8.2023, kan legemidlet tas i bruk 1.10.2023.

Oppsummering
Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandling med Janssen. Sykehusinnkjøp har beregnet kostnadene ved behandling med teklistamab, karfilzomib+deksametason **(Kd)** og pomalidomid+deksametason **(Pd)**.

Informasjon om refusjon i andre land
- Sverige: *NT-rådets rekommendation till regionerna är: - att avvakta med behandling med Tecvayli till dess att NT-rådet har genomfört en sammanvägd bedömning av behandlingens värde utifrån den etiska plattformen för prioritering* (12.12.2022)
- Danmark: *vurdering pågående: Forventet dato for Medicinrådets anbefaling: Endnu ikke fastlagt*
- Skottland (SMC): *ingen informasjon*
- England (NICE/NHS): *NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of teclistamab for treating relapsed or refractory multiple myeloma in adults after 3 or more*

therapies. This is because Janssen has confirmed that it does not intend to make an evidence submission for the appraisal. Janssen considers that there is unlikely to be enough evidence that the technology is a cost-effective use of NHS resources for this population. (16.2.2023)

Vedlegg og lenker:

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

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

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, 14.06.2023

Sak til beslutning: ID2022_113 Teklistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_113 Teklistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering (notat) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 14.06.2023 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

ID2022_113 Teclistamab (Tecvaly) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	18.08.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.09.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	23.08.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	24.08.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	07.10.2022 Klinikere kontaktet første gang 15.11.2022 LIS kontaktet første gang 11.11.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	20.03.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	164 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 150 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	10.02.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	14.02.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	06.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	09.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	120 dager hvorav 113 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	16.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 9. Juni 2023

ID2022_113: Teclistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets rapport av 20.3.2023. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Tecvayli i henhold til bestilling ID2022_113: e*n forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for teklistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.*

Janssen har sendt inn en oppsummering av effekt og sikkerhetsdata fra den ukontrollerte, pivotale kliniske studien (MajesTEC-1). I tillegg har Janssen gjennomført en indirekte sammenlikning mot en ekstern kontrollarm for å belyse den relative effekten av Tecvayli sammenliknet med dagens standard behandling. En indirekte sammenlikning er ikke bestilt av Bestillerforum for Nye metoder og er ikke beskrevet i rapporten.

Legemiddelverket skriver at MajesTEC-1 er en ukontrollert, åpen, fase 1/2 multikohort studie, med effektdata fra 165 RRMM pasienter, trippeleksponert for immunmodulerende middel (IMiD), proteasomhemmer (PI) og CD-38 monoklonalt antistoff (mAb) og behandlet fra 4. linje.

Studien rapporterte en total responsrate (primærendepunkt) på 63 %. Nesten 40 % av pasientene (n=65) oppnådde komplette responser, hvor av 46 % (n=30) hadde minimal restsykdom (MRD). Median responsvarighet var 18,4 måneder og 69 % av pasientene var i respons etter 12 måneder. Ved en median oppfølgingstid på 14 måneder var median PFS og OS estimert til 11,3 respektive 18,3 måneder. Grunnet det ukontrollerte studiedesignet er det ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeligjør tolkningen av PFS og OS.

Behandlingsnytten er dermed primært dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet.
Sikkerhetsprofilen for Tecvayli var ikke-neglisjerbar. Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 65 % av pasientene og inkluderte blant annet pneumoni (16 %), COVID-19 (15 %), cytokinfrigjøringssyndrom (8 %) og sepsis (7 %).

For Tecvayli er det innvilget en betinget markedsføringstillatelse (MT) som forplikter MT-innehaver til å levere komplette data i etterkant av godkjenningen. Dataene som skal leveres inkluderer den endelige studierapporten fra den pivotale studien (MajesTEC-1) samt bekreftende data fra en randomisert fase 3-studie som sammenligner Tecvayli i kombinasjon med daratumumab mot daratumumab, pomalidomid og deksametason (DPd) eller daratumumab, bortezomib og deksametason (DVd) hos pasienter med RRMM etter 1-3 tidligere behandlinger. Forfallsdato for disse forpliktelsene er desember respektive mars 2028.

I metodevurderingen fremgår at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med Tecvayli første år, og vil øke opp til 65 pasienter pr år i løpet av de fem neste årene.

Pristilbud

Janssen har 6.6.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
529141	Tecvayli injeksjonsvæske 10mg/ml, 3ml hgl.	12 054,40 NOK	[redacted]
451115	Tecvayli injeksjonsvæske 90mg/ml, 1,7ml hgl.	61 324,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad første år på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 3 186 716 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1,5 mg/kg ved subkutan (s.c.) injeksjon hver uke, etter opptrappingsdoser på 0,06 mg/kg og 0,3 mg/kg i henhold til SPC. Månedskostnaden for Tecvayli første år er om lag [redacted] NOK RHF-AUP. Kostnadene er noe høyere i påfølgende behandlingsår.
Pasienter skal behandles med teklistamab frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Janssen har levert søknad om mulighet til dosering annenhver uke[1]til EMA og forventer CHMP opinion rundt midt-oktober 2023, med EU avgjørelse ca. i desember 2023.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort vurderinger av kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket skriver at «Basert på godkjent bruksområde for teklistamab, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter, vurderer Legemiddelverket at det vil være flere aktuelle sammenlikningsalternativer for målpopulasjonen inkludert kombinasjonsbehandling med

[1] Update of sections 4.2, 5.1 and 5.2 of the SmPC in order to update the posology recommendations to include the possibility of bi - weekly dosing, based on interim results from study 64007957MMY1001 (MajesTEC-1) (……..) https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-meeting-22-25-may-2023_en.pdf

karfilzomib eller pomalidomid. En vesentlig andel av pasientene vil ikke motta noen aktiv behandling».

Sykehusinnkjøp har beregnet kostnadene ved behandling med teklistamab, karfilzomib+deksametason (Kd) og pomalidomid+deksametason (Pd)

Behandlingsalternativ	Legemiddelkostnad pr mnd maks-AUP	Legemiddelkostnad pr mnd RHF-AUP	Admin. form
Teklistamab	265 560 NOK	[redacted]	Injeksjon. Kostnad første år
Karfilzomib	78 581 NOK		Infusjon. Kostnad første år
Pomalidomid	109 108 NOK		Kapsler

*Gjeldende pris frem til 30.9.2023

Pomalidomid og karfilzomib brukes i kombinasjon med deksametason, anbefalt dose deksametason er 40 mg oralt én gang daglig på dagene 1, 8, 15 og 22 av hver 28-dagers syklus. Årskostnad for deksametason (Neofordex) er om lag 7 118 NOK med maks AUP.

[redacted]

Forutsatt at det aktuelle sykehuset har minst 5 pasienter som behandles med Teklistamab – og koordinerer behandlingen slik at de mottar behandling på samme dag kan det være mulig å dele hetteglass som vil redusere kostnaden noe.

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I en tidligere metodevurdering (ID2019_137) i en liknende pasientpopulasjon (voksne pasienter med RRMM som har fått minst to tidligere behandlinger) har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 QALY.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser.

Dersom 40-65 pasienter behandles med teklistamab er legemiddelkostnad om lag [redacted] millioner NOK med tilbudt pris.

Betydning for fremtidig anskaffelse

I Åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer blir teclistamab sammenlignet med alnuctamab og elranatamab ved benmargskreft. Dersom teklistamab innføres i Beslutningsforum 28.8.2023, kan legemidlet tas i bruk 1.10.2023.

Informasjon om refusjon av teklistamab (Tecvayli) i andre land

Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är: - att avvakta med behandling med Tecvayli till dess att NT-rådet har genomfört en sammanvägd bedömning av behandlingens värde utifrån den etiska plattformen för prioritering[2] (12.12.2022)

Danmark: vurdering pågående[3] Forventet dato for Medicinrådets anbefaling: Endnu ikke fastlagt

Skottland (SMC): ingen informasjon

England (NICE/NHS): NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of teclistamab for treating relapsed or refractory multiple myeloma in adults after 3 or more therapies. This is because Janssen has confirmed that it does not intend to make an evidence submission for the appraisal. Janssen considers that there is unlikely to be enough evidence that the technology is a cost-effective use of NHS resources for this population.[4] (16.2.2023)

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandling med Janssen. Sykehusinnkjøp har beregnet kostnadene ved behandling med teklistamab, karfilzomib+deksametason (Kd) og pomalidomid+deksametason (Pd). Dersom teklistamab innføres i Beslutningsforum 28.8.2023, kan legemidlet tas i bruk 1.10.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	10.2.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	14.2.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	6.6.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	9.6.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	120 dager hvorav 113 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	

[2] https://janusinfo.se/download/18.79a74aa1185055c07db7d79/1670853234420/Avvakta-Tecvayli-(teklistamab)-221212.pdf
[3] https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/teclistamab-tecvayli-knoglemarvskraeft
[4] https://www.nice.org.uk/guidance/ta869/chapter/Advice

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 095 – 2023 ID2021_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre

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_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Odeviksibat (Bylvay) innføres ikke til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.

2. Prisen på legemidlet er for høy, og står ikke i forhold til dokumentert klinisk nytte.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2021_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.*

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre

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 odeviksibat (Bylvay) ikke innføres til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.

Prisen på legemidlet er for høy, og står ikke 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. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering for ID2021_046 odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter 6 måneder eller eldre. Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av odeviksibat (Bylvay) i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling (ID2021_046).

Vurderingen til Legemiddelverket tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Albireo AB. Albireo har levert en oppsummering av data fra de viktigste kliniske studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen (MT). Odeviksibat (Bylvay) fikk innvilget europeisk MT for aktuell indikasjon den 16.07.2021.På grunn av sykdommens sjeldenhet, var det ikke ansett som gjennomførbart å skaffe omfattende dokumentasjon om effekt og sikkerhet. MT ble derfor gitt under eksepsjonelle forhold, og med krav om at langtidseffekter av odeviksibat studeres i pasienter med PFIC.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

PFIC er en heterogen gruppe sykdommer som skyldes ulike genfeil som har til felles at de gir redusert utskillelse av galle fra leverceller slik at galle hoper seg opp i leveren, noe som igjen fører til leversykdom som ofte leder til leversvikt. Sykdommen debuterer gjerne i ung alder og kan forårsake vekstforstyrrelser og koagulasjonsforstyrrelser på grunn av manglende absorpsjon av vitamin K. Gjenstridig kløe er ofte et hovedsymptom i tidlig fase av sykdommen. PFIC deles gjerne inn i tre hovedsubtyper, PFIC1, PFIC2 og PFIC3, hvor hver subtype er forårsaket av mutasjoner i ulike gener. Uansett subtype, er PFIC en alvorlig diagnose som kan føre til en rekke potensielt fatale leverkomplikasjoner, inkludert portal hypertensjon, leversvikt, cirrhose og hepatocellulært karsinom (i tilfelle PFIC2).

Alvorlighet og prognosetap

PFIC er en svært alvorlig sykdom med høy morbiditet og mortalitet, og sykdomsdebut typisk i spe- /småbarnsalderen. Det er variasjoner i sykdomsforløp avhengig av undertype, men prognosen er uansett dårlig, og mange pasienter med PFIC progredierer til leversvikt uavhengig av undertype. De fleste pasienter med PFIC vil trenge kirurgi i form av biliær avledning eller levertransplantasjon i løpet av de første 20 leveår. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Legemiddelverket har likevel kommentert kriteriene knyttet til ordningen «Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom» i mer detalj metodevurderingsrapporten s.12.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasientanslag er usikre, men det antas at omtrent 10 pasienter med PFIC er aktuelle for behandling med odeviksibat (Bylvay) hvert år i Norge. Odeviksibat (Bylvay) er beregnet til langtidsbehandling, men annen behandling bør vurderes av behandlende lege etter seks måneders sammenhengende daglig behandling dersom tilfredsstillende klinisk respons ikke kan fastslås.

Odeviksibat (Bylvay) er under klinisk utprøving for andre kolestaselidelser (Alagille syndrom og gallegangsatresi), og norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at det er sannsynlig at odeviksibat (Bylvay) vil kunne brukes på en rekke andre kolestasesykdommer med gallesyreassosiert kløe hvor det fremdeles går galle til tarm.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke andre legemidler med godkjent indikasjon til behandling av PFIC. Innledende behandlingsmål i klinisk praksis er kontroll på ernæringsproblemer og kløe. Fettløselige vitamintilskudd er nødvendig. En sekvensiell tilnærming til kløebehandling benyttes. Ofte benyttes ursodeoksykolsyre (UDCA) som førstelinjebehandling for alle former av PFIC, da dette også kan bedre leverfunksjonen hos noen pasienter. UDCA er en naturlig forekommende vannløselig gallesyre som kan virke ved å delvis erstatte det endogene gallesyrelageret. Dersom kløen ikke kontrolleres med UDCA, bør uttømming av gallesyrelageret forsøkes.

Vanligvis benyttes kolestyramin, som danner et uløselig kompleks med gallesyrer i tarmen og utskilles med avføringen. Reabsorbsjon av gallesyrene forhindres dermed, og dette medfører i sin tur et senket serumnivå av disse. Andre legemidler som kan forsøkes er rifampicin (øker metabolisme og utskillelse av kløefremkallende stoffer), naltrekson (opioidantagonisme) og bezafibrat (PPAR-agonist). Hos noen pasienter har ikke legemidler effekt mot kløe. Hos disse pasientene kan kirurgiske inngrep for å avbryte den enterohepatiske sirkulasjonen av gallesyrer være effektivt. Levertransplantasjon er en viktig mulighet for pasienter med leversvikt grunnet PFIC, og også for pasienter som ikke responderer på andre tiltak mot kløe. Levertransplantasjon kan være helbredende for pasienter med PFIC.

Behandling med aktuelt legemiddel
Ifølge norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det foreløpig ikke helt klart hvor i behandlingstilbudet odeviksibat skal komme. Det er mulig at behandlingen vil bli førstevalg for utvalgte pasienter, eller at det vil komme inn i senere linjer, etter at UDCA og kolestyramin, og eventuelt også rifampicin er prøvd. Det kan være rimelig å prøve odeviksibat før man prøver kirurgi, og man håper det vil erstatte eller utsette biliær avledningsskirurgi for noen pasienter. Mer presise retningslinjer for bruk av odeviksibat vil nok komme etter hvert som det bygges erfaring med bruk av legemidlet, og mer data fremskaffes fra kliniske studier.

Indikasjon
Odeviksibat (Bylvay) er indisert for behandlingen av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.

Virkningsmekanisme
Odeviksibat (Bylvay) hemmer et gallesyretransportprotein (IBAT) som transporterer gallesyre fra tarmen til leveren. Når virkningen av IBAT blokkeres, vil mer gallesyre skilles ut i avføringen. Dette kan hindre at gallesyre hoper seg opp i leveren og forårsake kløe og leverskade.

Dosering
Den anbefalte dosen av odeviksibat (Bylvay) er 40 µg/kg administrert oralt én gang daglig om morgenen. Hvis en tilfredsstillende klinisk respons ikke har blitt oppnådd etter 3 måneders kontinuerlig behandling, kan dosen økes til 120 µg/kg/dag. Maksimal anbefalt døgndose er 7 200 µg. Odeviksibat (Bylvay) er tilgjengelig i kapsler som kan svelges hele, eller åpnes og drysses på mat.

Bivirkninger
Sikkerhetsprofilen til odeviksibat (Bylvay) er utilstrekkelig karakterisert grunnet få pasienter og kort oppfølgingstid i studiene. Den vanligst rapporterte bivirkningen var diaré, som ble rapportert hos 7 % av pasientene. Andre vanlige bivirkninger var abdominalsmerter, blodig diaré og bløt avføring.

For mer detaljert informasjon henvises det til preparatomtalen for odeviksibat (Bylvay).

Effektdokumentasjon
Effekt og sikkerhet av odeviksibat (Bylvay) ved PFIC er undersøkt i en randomisert, placebo-kontrollert, dobbelblindet studie med 62 pasienter.

- I løpet av 24 uker med behandling, oppnådde 14 av 42 pasienter (33%) behandlet med odeviksibat (Bylvay) minst 70% reduksjon av serum gallesyrenivåer, eller ≤ 70 µmol/L. Det var ingen (0/20) pasienter i placebogruppen som responderte. Endepunktet er klinisk relevant.
- Foreløpige resultater fra lengre tids behandling (inntil 48 uker) tyder på at nivåer holder seg lave over tid.
- Odeviksibat (Bylvay)-behandlede pasienter opplevde også mindre kløe sammenlignet med placebo: 62% av pasienter behandlet med odeviksibat (Bylvay) oppnådde positive kløeresultater mer enn halvparten av tiden, mot 20% av pasienter behandlet med placebo. Kløeresultatene var basert på en målemetode utviklet av studiens sponsor.

Legemiddelverkets vurdering
Legemiddelverket vurderer at behandling med odeviksibat (Bylvay) har vist å gi reduksjon i serum gallesyrenivåer hos pasienter med PFIC. Hos respondere (33%), var reduksjonen på nivå med det man ser etter biliær avledningskirurgi, og virker å holde seg stabil over tid. Reduksjon av serum gallesyrenivåer er assosiert med forlenget leveroverlevelse, men det er ikke avklart om serum gallesyrer kan fungere som et surrogatendepunkt for leveroverlevelse, og det finnes ikke studiedata til å kunne slå fast at odeviksibat (Bylvay) forlenger tid til kirurgi (biliær avledningskirurgi eller levertransplantasjon).

Firma er pålagt videre studier for å kartlegge dette bedre. Selv om en begrenset andel av pasientene i studien var respondere (33%) i henhold til det definerte endepunktet (minst 70% reduksjon av serum gallesyrenivåer, eller ≤ 70 µmol/L), må dette anses å være til nytte for pasienter med PFIC, en alvorlig og progressiv lidelse hvor det er behov for bedre behandlingstilbud. Behandling med odeviksibat (Bylvay) førte også til større forbedringer i kløeparametre sammenlignet med placebo. Kløereduksjonen er klinisk relevant for disse pasientene. Kløe anses for å være det mest invalidiserende sykdomssymptomet hos pasienter med PFIC, og er en viktig grunn til biliær avledningskirurgi eller levertransplantasjon. Ulike leverparametre viste også bedring med odeviksibat (Bylvay), noe som kan tyde på at leverskade blir stabilisert eller forsinket, og det kan tenkes at dette påvirker progresjon til fibrose og leversvikt. Det var også positive resultater på vekst og bedring i søvnparametre for pasienter behandlet med Bylvay.

Helseøkonomi

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Ipsen/Albireo 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

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet. Det finnes ingen andre godkjente farmakologiske behandlinger for PFIC. Det er usikkerhet rundt hvor i behandlingstilbudet odeviksibat i størst grad vil bli brukt ved en eventuell innføring. Dette medfører at det er flere mulige komparatorer for behandlingen, bl.a. medikamentelle alternativer brukt utenfor godkjent indikasjon til symptomlindring, evt. biliær avledningskirurgi.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser.

Odeviksibat har vektbasert dosering, og årskostnadene varierer mye avhengig både av kroppsvekt, og hvorvidt lav eller høy dose er nødvendig for respons. Budsjettkonsekvensene varierer deretter. Med tilbudt pris vil årlige legemiddelutgifter for behandling av 10 pasienter være om lag [redacted] om det kun er barn opp til 35 kg som behandles, økende til om lag [redacted] om det kun er voksne som behandles.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom odeviksibat blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet forskrives fra 01.10.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: *Bylvay ingår inte i högkostnadsskyddet. På grund av det höga ansökta priset visar TLV:s analyser att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Bylvay är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimligt för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad (21.04.2023).*
- Danmark: *Medicinrådet anbefaler ikke behandling med odevixibat til patienter med progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) (15.12.2022).*
- Skottland (SMC): *Despite a Patient Access Scheme that improves the cost-effectiveness of odevixibat, the treatment's cost in relation to its health benefits remains high. From 11 July 2022 odevixibat can be prescribed within the ultra-orphan pathway while further evidence*

on its effectiveness is generated. After 3 years the company will provide an updated submission for reassessment to allow a decision on its routine use in NHSScotland.

- England (NICE/NHS): *Odevixibat is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in people 6 months and older. It is recommended only if the company provides odevixibat according to the commercial arrangement.*

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, 23.06.2023

Sak til beslutning: ID2021_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering (notat) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 22.06.2023 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

ID2021_046 Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.03.2021 oppdatert 05.10.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	16.07.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22.03.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.02.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	05.10.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	245 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	24.08.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	31.08.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	19.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	20.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	301 dager hvorav 293 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dage
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	20.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 20.06 2023

ID2021_046: Odeviksibat (Bylvay) til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) hos pasienter på 6 måneder eller eldre

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 05.10.2022 der Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av Bylvay i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2021_046.

Odeviksibat er et nytt legemiddel for behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC), som i hovedstudien PEDFIC1 har vist å kunne redusere nivået av gallesyre i blodet, sammenlignet med placebo. Det finnes ikke andre legemidler med godkjent indikasjon til behandling av PFIC. Medikamentelle alternativer brukt utenfor godkjent indikasjon til symptomlindring kan være ursodeoksykolsyre (UDCA), rifampicin, kolestyramin, og fibrater (bezafibrat). Ingen av disse er vist å påvirke langtidsprognosen av PFIC. Biliær avledningskirurgi er et alternativ for pasienter som ikke oppnår symptomkontroll med medikamentell behandling. Det er mulig at odeviksibat vil kunne erstatte eller utsette behovet for biliær avledningskirurgi, men det finnes foreløpig ikke kliniske data for å kunne fastslå dette.

Ifølge norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det foreløpig ikke helt klart hvor i behandlingstilbudet odeviksibat vil komme. Det er mulig at behandlingen vil bli førstevalg for utvalgte pasienter, eller at det vil komme inn i senere linjer, etter at UDCA og kolestyramin, og eventuelt også rifampicin er prøvd. Det kan være rimelig å prøve odeviksibat før man prøver kirurgi, og man håper det vil erstatte eller utsette biliær avledningskirurgi for noen pasienter.

PFIC er en svært alvorlig sykdom med høy morbiditet og mortalitet. Sykdommen debuterer ofte i spe-/småbarnsalder. Mange pasienter med PFIC progredierer til leversvikt. PFIC har dårlig prognose og gir sterkt redusert forventet levetid hos pasienter som ikke mottar bypasskirurgi eller levertransplantasjon, og de fleste pasienter med PFIC vil trenge kirurgi i form av biliær avledning eller levertransplantasjon i løpet av de første 20 leveår. Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og det er derfor ikke beregnet alvorlighetsgrad.

Antall pasienter med PFIC i Norge er ukjent. Det antas at i underkant av 10 pasienter med PFIC er aktuelle for behandling med odeviksibat hvert år i Norge.

Odeviksibat fikk innvilget europeisk MT for aktuell indikasjon under eksepsjonelle forhold, med krav om at langtidseffekter av odeviksibat studeres i pasienter med PFIC.

Legemiddelverket har opplyst at det kan være aktuelt å vurdere om behandling av PFIC med odeviksibat oppfyller de veiledende kriteriene knyttet til ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom, og har kommentert kriteriene i metodevurderingsrapporten.

Pristilbud

Ipsen/ Albireo har 19.06.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
558318	Bylvay 1200 mcg kapsler, 30 stk	287 579,90 NOK	[redacted]
*	Bylvay 600 mcg kapsler, 30 stk	* NOK	
188544	Bylvay 400 mcg kapsler, 30 stk	95 885,00 NOK	
166548	Bylvay 200 mcg kapsler, 30 stk	47 958,50 NOK	

* foreligger ikke p.t.

I hht. SPC er den anbefalte dosen av odeviksibat 40 mcg/kg administrert oralt én gang daglig om morgenen. Hvis en tilfredsstillende klinisk respons ikke har blitt oppnådd etter 3 måneders kontinuerlig behandling, kan dosen økes til 120 mcg/kg/dag.

Eksempel på årskostnader med maksimalpris:

Vekt	Dosering 40 mcg/kg		Dosering 120 mcg/kg	
4-7,5 kg	1*200 mcg	583 495 NOK	1*600 mcg	Foreligger ikke p.t.
7,5-12,5 kg	2*200 mcg/1*400 mcg	1,17 MNOK	2*600 mcg/1*1200 mcg	3,5 MNOK
17,5-25,5 kg	4*200 mcg/2*400 mcg	2,3 MNOK	4*600 mcg/2*1200 mcg	7,0 MNOK
35,5-45,5 kg	8*200 mcg/4*400 mcg	4,7 MNOK	8*600 mcg/4*1200 mcg	14,0 MNOK
≥55,5 kg	12*200 mcg/6*400 mcg	7,0 MMOK	12*600 mcg/6*1200 mcg	21,0 MNOK

Eksempel på årskostnader med tilbudspris:

Vekt	Dosering 40 mcg/kg		Dosering 120 mcg/kg	
4-7,5 kg	1*200 mcg	[redacted]	1*600 mcg	[redacted]
7,5-12,5 kg	2*200 mcg/1*400 mcg		2*600 mcg/1*1200 mcg	
17,5-25,5 kg	4*200 mcg/2*400 mcg		4*600 mcg/2*1200 mcg	
35,5-45,5 kg	8*200 mcg/4*400 mcg		8*600 mcg/4*1200 mcg	
≥55,5 kg	12*200 mcg/6*400 mcg		12*600 mcg/6*1200 mcg	

Når det gjelder fordeling mellom bruk av 40 mcg/kg og 120 mcg/kg dosene i klinisk praksis, viser Ipsen til klinisk praksis i Tyskland, der majoriteten (80 %) av pasientene benytter 40 mcg/kg dosen. Blant respondere i PEDFIC1 studien, benyttet 71 % den lave dosen og 29 % den høye dosen.

Med vekting av dosene som i PEDFIC1 studien, blir årskostnadene som følger:

Vekt	Dosering	Årskostnad med vekting 71/29
4-7,5 kg	1*200 mcg eller 1*600 mcg	[redacted]
7,5-12,5 kg	2*200 mcg eller 2*600 mcg	
12,5-17,5 kg	3*200 mcg eller 3*600 mcg	
17,5-22,5 kg	4*200 mcg eller 4*600 mcg	
22,5-35,5 kg	3*400 mcg eller 3*1200 mcg	

35,5-45,5 kg	4*400 mcg eller 4*1200 mcg	[redacted]
45,5 -55,5 kg	5*400 mcg eller 5*1200 mcg	
≥ 55,5 kg	6*400 mcg eller 6*1200 mcg	

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet. Det finnes ingen andre godkjente farmakologiske behandlinger for PFIC. Det er usikkerhet rundt hvor i behandlingstilbudet odeviksibat i størst grad vil bli brukt ved en eventuell innføring. Dette medfører at det er flere mulige komparatorer for behandlingen, bl.a. medikamentelle alternativer brukt utenfor godkjent indikasjon til symptomlindring, evt. biliær avledningskirurgi.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser. Med tilbudt pris vil årlige legemiddelutgifter for behandling av 10 pasienter være om lag [redacted] RHF-AUP om det kun er barn opp til 35 kg som behandles, økende til om lag [redacted] om det kun er voksne som behandles.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom odeviksibat blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet forskrives fra 01.10.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av odeviksibat (Bylvay) i andre land

Sverige: Bylvay ingår inte i högkostnadsskyddet. På grund av det höga ansökta priset visar TLV:s analyser att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för behandling med Bylvay är högre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimligt för tillstånd med mycket hög svårighetsgrad (21.04.2023)[1]

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke behandling med odevixibat til patienter med progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC)(15.12.2022)[2].

Skottland (SMC): Despite a Patient Access Scheme that improves the cost-effectiveness of odevixibat, the treatment's cost in relation to its health benefits remains high. From 11 July 2022 odevixibat can be prescribed within the ultra-orphan pathway while further evidence on its effectiveness is generated. After 3 years the company will provide an updated submission for reassessment to allow a decision on its routine use in NHSScotland[3].

England (NICE/NHS): Odevixibat is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC) in people 6 months and older. It is recommended only if the company provides odevixibat according to the commercial arrangement[4].

Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet av Bylvay. Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. Odeviksibat har vektbasert dosering, og årskostnadene varierer mye avhengig

[1] https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2023-04-24-bylvay-ingar-inte-i-hogkostnadsskyddet.html?query=bylvay
[2] https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/odevixibat-bylvay-leversygdomme
[3] https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/odevixibat-bylvay-ultra-orphan-initial-assessment-smc2411/
[4] https://www.nice.org.uk/Guidance/HST17/chapter/1-Recommendations

både av kroppsvekt, og hvorvidt lav eller høy dose er nødvendig for respons. Budsjettkonsekvensene varierer deretter. Legemiddelverket har kommentert kriteriene knyttet til ordningen «Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom» i metodevurderingsrapporten. Dersom odeviksibat blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet forskrives fra 01.10.2023, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	24.08.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	31.08.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	19.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	301 dager hvorav 293 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 096 – 2023 ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Deukravacitinib (Sotyktu) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling.

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

3. Legemidlet forutsettes å inngå i anbud, og kan først tas i bruk fra 1.10.2023.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling*.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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

ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling

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

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at deukravacitinib (Sotyktu) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling.

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

Legemidlet forutsettes å inngå i anbud, og kan først tas i bruk fra 1.10.2023.

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

Bakgrunn
Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel i Nye metoder. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, har Legemiddelverket vurdert det som hensiktsmessig at utredningen i sak ID2022_052 deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling forenkles, og har derfor ikke etterspurt dokumentasjon fra Bristol-Myers Squibb (BMS).

(BMS) har etter avtale med Legemiddelverket ikke levert inn dokumentasjon til en metodevurdering.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre lignende legemidler for tilsvarende indikasjon og disse er inkludert i et anbud. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at deukravacitinib (Sotyktu) har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Spesialistgruppen tilknyttet TNFBIO anbudet har spilt inn at deukravacitinib (Sotyktu) vil være et nyttig tilskudd i behandlingen av pasienter med psoriasis da det representerer en ny virkningsmekanisme, samt at det vil være eneste behandling som er tilgjengelig i tablettform. Spesialistgruppen mener at deukravacitinib (Sotyktu), dersom den blir innført, bør inkluderes på samme premisser som de andre legemidler som inngår i TNFBIO-anbudene.

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

Alvorlighet og prognosetap: Ikke beregnet.

Antall pasienter: Ikke beregnet, vil inngå i anbud. En eventuell innføring av deukravacitinib (Sotyktu) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Behandling i norsk klinisk praksis
Følgende biologiske legemidler er tilgjengelig for behandling av moderat til alvorlig psoriasis (herunder plakkpsoriasis):

- TNF-α hemmere: certolizumab pegol, infliksimab, etanercept og adalimumab
- IL-12- og IL-23-hemmer: ustekinumab
- IL-23-hemmer: risankizumab (ID2018_130), guselkumab (ID2017_065) og tildrakizumab (ID2017_102)
- IL-17-hemmere: sekukinumab, anti-IL17A (ID2015_004), iksekizumab, anti-IL-17A og -17A/F (ID2015_055) og brodalumab, anti-IL17RA (ID2016_056)

Sykehusinnkjøp HF har avtaler på biologiske legemidler til behandling av psoriasis i legemiddelanbudene 2206a og 2306b TNF BIO

Behandling med aktuelt legemiddel
Indikasjon
Deukravacitinib (Sotyktu) er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling

Virkningsmekanisme
Hemmer selektivt tyrosinkinase 2 (TYK2) - enzymet. Tilhører Janus-kinase (JAK)-familien.

Dosering
Den anbefalte dosen er 6 mg daglig, tatt oralt. Dersom en pasient ikke viser tegn på terapeutisk nytte etter 24 uker, skal seponering av behandlingen vurderes. Pasientens respons på behandlingen skal evalueres regelmessig.

Bivirkninger
Den hyppigst rapporterte bivirkningen er infeksjoner i øvre luftveier (18,9 %), som oftest nasofaryngitt. EMA skriver i EPAR at det er ukjent om bivirkningsprofilen av TYK2-hemning vil være lignende de som er kjent ved JAK-hemning. Som et forebyggende tiltak er advarslene forbundet med JAK-hemmere og maligniteter, major adverse cardiovascular events (MACE), venetrombose (VTE) og lungeemboli (PE) inkludert i preparatomtalen.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for deukravacitinib (Sotyktu).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat
Effekt og sikkerhet av deukravacitinib (Sotyktu) er vurdert i to multisenter, randomiserte, dobbelt blindede, placebo- og apremilast-kontrollerte kliniske studier (POETYK PSO-1 og POETYK PSO-2).

Pasientene i studiene var 18 år og eldre, med moderat til alvorlig plakkpsoriasis og var kvalifisert for systemisk behandling eller lysbehandling. POETYK PSO-1 og POETYK PSO-2 inkluderte totalt 1686 pasienter der 843 var randomisert til deukravacitinib (Sotyktu) 6 mg én gang daglig, 422 til apremilast 30 mg to ganger daglig, og 421 til placebo.

I begge studiene byttet placebopasientene til deukravacitinib (Sotyktu) ved uke 16, og fortsatte dette inntil uke 52. Pasientene som var randomisert til apremilast og ikke oppnådde en Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 50-respons (POETYK PSO-1) eller PASI 75-respons (POETYK PSO-2) ved uke 24, byttet til deukravacitinib (Sotyktu), og fortsatte dette inntil uke 52.

I POETYK PSO-1 fortsatte pasientene som var randomisert til deukravacitinib (Sotyktu) behandlingen inntil uke 52. I POETYK PSO-2 ble deukravacitinib (Sotyktu) -behandlede pasienter som oppnådde PASI 75 ved uke 24 randomisert på nytt (1:1) til å fortsette med deukravacitinib (Sotyktu) (vedlikehold) eller til å bytte til placebo (seponering). Resultatene for de to ko-primære endepunktene (PASI 75 og sPGA 0/1) ved de to målepunktene (uke 16 og uke 24) i disse studiene er vist i tabellene under:

POETYK PSO-1

	Deukravacitinib (n=332)	Apremilast (n=168)	Placebo (n=166)
PASI 75, uke 16	58,4 %	35,1 %	12,7 %
PASI 75, uke 24	69,3 %	38,1 %	-
sPGA 0/1*, uke 16	53,6 %	32,1 %	7,2 %
sPGA 0/1*, uke 24	58,7 %	31,0 %	-

POETYK PSO-2

	Deukravacitinib (n=511)	Apremilast (n=254)	Placebo (n=255)
PASI 75, uke 16	53,0 %	39,8 %	9,4 %
PASI 75, uke 24	58,7 %	37,8 %	-
sPGA 0/1*, uke 16	49,5 %	33,9 %	8,6 %
sPGA 0/1*, uke 24	49,8 %	29,5 %	-

*sPGA (static Physician's Global Assessment) på en 5-punkts skala for generell sykdomsgrad hvorv 5 er høyest sykdomsgrad.

EMA oppsummerer i EPAR at deukravacitinib (Sotyktu) er den første TYK2- hemmeren til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Undersøkelse av alder, kjønn, etnisitet, kroppsvekt, sykdomsvarighet, sykdomsgrad ved baseline og tidligere behandling med biologiske eller ikke-biologiske legemidler identifiserte ikke forskjeller i respons for deukravacitinib (Sotyktu) blant disse undergruppene. EMA vurderer at resultatene fra studien viser at deukravacitinib er overlegen (superior) til placebo og apremilast til å forbedre sykdomsbildet ved plakkpsoriasis, og at effekten var opprettholdt gjennom studieperioden.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør BMS 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.

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidlene etter LIS 2206a 2306b er vist i prisnotatet fra Sykehusinnkjøp. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Sotyktu blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2023.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.
- Danmark: Pågående vurdering. «*Medicinrådet har besluttet, at lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning. Lægemidlet er først anbefalet af Medicinrådet, når lægemiddelrekommandationen er offentliggjort.*» Lenke: Deucravacitinib (Sotyktu) (medicinraadet.dk)
- Skottland (SMC): Pågående vurdering. Lenke: deucravacitinib (Sotyktu) (scottishmedicines.org.uk)
- England (NICE/NHS): Innført med begrensning i juni 2023.
  «*Deucravacitinib is recommended as an option for treating moderate to severe plaque psoriasis in adults, only if: • the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score is 10 or more and the Dermatology Life Quality Index (DLQI) score is more than 10 • the condition has not responded to other systemic treatments, including ciclosporin, methotrexate and phototherapy, or these options are contraindicated or not tolerated • the company provides deucravacitinib according to the commercial arrangement.*»
  Lenke: https://www.nice.org.uk/guidance/ta907/resources/deucravacitinib-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82615431710149

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til **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, 08.08.2023

Sak til beslutning: ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat/(metodevurdering) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.08.2023 klarert at notatet og prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_052 Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.03.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.04.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	24.03.2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	03.07.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	NA
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	03.07.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	30.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	02.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	31 dager hvorav 0 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 31 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 02.08.2023

ID2022_052: Deukravacitinib (Sotyktu) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 03.07.2023 samt godkjent preparatomtale. I notatet har Legemiddelverket oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Deukravacitinib er en ny virkningsmekanisme ved behandling av psoriasis, som selektivt hemmer TYK2-enzymet (TYK2 tilhører JAK-familien). Det er ikke kjent om hemming av TYK2 kan være assosiert med bivirkningene forbundet med behandling med JAK-hemmere.

Spesialistgruppen tilknyttet TNFBIO anbudet har spilt inn at Sotyktu vil være et nyttig tilskudd i behandlingen av pasienter med psoriasis da det representerer en ny virkningsmekanisme, samt at det vil være eneste behandling som er tilgjengelig i tablettform. Spesialistgruppen mener at Sotyktu, dersom den blir innført, bør inkluderes på samme premisser som de andre legemidler som inngår i TNFBIO-anbudene.

Pristilbud

BMS har 30.06.2023 tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
488286	Sotyktu, tablett 6 mg, 28 stk	12 724,00 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 165 866 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 6 mg deukravacitinib hver dag i henhold til SPC. Månedskostnaden for Sotyktu er om lag [redacted] RHF-AUP.

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidlene etter LIS 2206a 2306b er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingsår. Rangeringen i TNFBIO anbudet baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP.

Legemiddelkostnad for Sotyktu (deukravacitinib) basert på tilbudspris datert 30.06.2023

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Deukravacitinib Sotyktu	[redacted]		

Behandlingskostnader ved psoriasis basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2306b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab Hyrimoz	[redacted]		
Etanercept Erelzi 50 mg			
Infliksimab Zessly 5 mg/kg			
Tildrakizumab Ilumetri			
Brodalumab Kyntheum			
Iksekizumab Taltz			
Guselkumab Tremfya			
Bimekizumab Bimzelx			
Certolizumab Cimzia			
Risankizumab Skyrizi			
Sekukinumab Cosentyx 300 mg			
Ustekinumab Stelara			

Budsjettkonsekvenser

Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Sotyktu blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2023.

Informasjon om refusjon av deukravacitinib (Sotyktu)

Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.

Danmark: Pågående vurdering.
«Medicinrådet har besluttet, at lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning. Lægemidlet er først anbefalet af Medicinrådet, når lægemiddelrekommandationen er offentliggjort.»

Lenke: https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/deucravacitinib-sotyktu-psoriasis

Skottland (SMC): Pågående vurdering.
Lenke: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/deucravacitinib-sotyktu-full-smc2581/

England (NICE/NHS): Innført med begrensning i juni 2023.
«Deucravacitinib is recommended as an option for treating moderate to severe plaque psoriasis in adults, only if:
• the Psoriasis Area and Severity Index (PASI) score is 10 or more and the Dermatology Life Quality Index (DLQI) score is more than 10
• the condition has not responded to other systemic treatments, including ciclosporin, methotrexate and phototherapy, or these options are contraindicated or not tolerated
• the company provides deucravacitinib according to the commercial arrangement.»

Lenke: https://www.nice.org.uk/guidance/ta907/resources/deucravacitinib-for-treating-moderate-to-severe-plaque-psoriasis-pdf-82615431710149

Oppsummering

Spesialistgruppen for TNFBIO anbudet mener at Sotyktu, dersom den blir innført, bør inkluderes på samme premisser som de andre legemidler som inngår i anbudet.

Med tilbudt pris vil Sotyktu plassere seg i anbudets rangering som vist i tabellene over.

Anne Marthe Ringerud	Kristian Samdal
Fagsjef	Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	03.07.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	30.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	02.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	31 dager hvorav 0 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 31 dager.	

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

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 097 – 2023 ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) innføres ikke til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)

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

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Vedlegg: Notat *ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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

ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)

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

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) ikke innføres til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)

Det er ikke dokumentert at nytten 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 legemiddel i Nye metoder. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, har Legemiddelverket vurdert at det hensiktsmessig at utredningen i sak *ID2022_124 pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)* forenkles.

Chiesi har etter avtale med Legemiddelverket ikke levert inn dokumentasjon til en metodevurdering i bestillingen ID2022_124.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) har en nytte som overstiger risikoen ved Fabry sykdom. Behandlingsprinsippet (enzymerstatning) er kjent fra før. Andre enzymerstatninger til samme indikasjon er tatt i bruk, og inngår i anbud. En eventuell innføring av pegunigalsidase alfa (Elfabrio) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til Fabry sykdom.

Pågående anskaffelse, 2199b Fabry, inkluderer to andre enzymerstatningslegemidler til behandling av Fabry; Replagal (agalsidase alfa) og Fabrazyme (agalsidase beta), samt Galafold (miglastat). Det er nylig utlyst en ny anbudskonkurranse, 2399b Fabry, med planlagt oppstart 01.11.2023 og varighet 24 mnd.

Chiesi har levert inn tilbud i denne anskaffelsen. I den aktuelle konkurransen vil (de øvrige) tilbudene bli sammenlignet og rangert mot hverandre, men spesialistgruppen har vurdert at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) foreløpig skal stå utenfor rangeringen. Enzymerstatningslegemidlene agalsidase alfa og agalsidase beta administreres som hjemmeinfusjon. Hjemmeadministrasjon er mulig for også for pegunigalsidase alfa (Elfabrio).

Finansiering av de øvrige legemidlene i anskaffelsen ble overført til helseforetakene 01.02.2019, og de har ikke vært gjennom beslutningsprosess i Nye metoder.

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.

Om Sykdommen
Fabry sykdom er en arvelig sykdom som skyldes en genfeil i alfa-galaktosidase A (GLA)-genet som fører til fravær eller redusert aktivitet av et bestemt enzym som normalt bryter ned avfallsstoffer i cellene. Sykdommen utvikler seg langsomt over år før det oppstår alvorlige symptomer fra nervesystemet, hjerte og nyrer.

Fra Legemiddelverkets notat

Alvorlighet og prognosetap:
Ikke beregnet.

Pasientgrunnlag i Norge
Det antas at eventuell innføring av pegunigalsidase alfa (Elfabrio) ved Fabry sykdom ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemiddelverket har ikke anslått pasientantall som er aktuelle for behandlingen.

Behandling i norsk klinisk praksis
Følgende enzymerstatninger er tilgjengelige til behandling av Fabry sykdom:

- Agalsidase alfa (Replagal)
- Agalsidase beta (Fabrazyme)

Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til Fabry sykdom i eget legemiddelanbud (2399b).

Behandling med aktuelt legemiddel
Indikasjon
Langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

Virkningsmekanisme
Enzymerstatning.

Dosering
1 mg/kg kroppsvekt én gang annenhver uke. Intravenøs infusjon.

Bivirkninger
De vanligste bivirkningene er infusjonsrelaterte reaksjoner (6,3 %), overfølsomhet (5,6 %) og asteni (5,6 %).

EMA oppsummerer i EPAR at sikkerhetsprofilen er sammenlignbar for pegunigalsidase alfa (Elfabrio) og andre godkjente enzymerstatninger for Fabry sykdom. EMA skriver også at studiedataene ikke gir grunnlag for å hevde at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) har noen fordeler sammenlignet med agalsidase beta når det gjelder immunogenisitet eller sikkerhetsprofil.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for pegunigalsidase alfa (Elfabrio).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat
Effekt og sikkerhet av pegunigalsidase alfa (Elfabrio) er sammenlignet med agalsidase beta (Fabrazyme) i en dobbeltblindet fase 3 studie som inkluderte 78 voksne pasienter med Fabry sykdom. Pasientene hadde fått behandling med agalsidase beta i minst 1 år, og hadde nedsatt nyrefunksjon. Begge legemidlene ble administrert 1 mg/kg hver annen uke ved intravenøs infusjon. Primært utfallsmål var årlig gjennomsnittlig endring i eGFR (ml/min/1.73 m^2 /år). Resultatene er vist i tabellen under. Glomulær filtrasjonsrate (eGFR) reduseres når pasientens nyrefunksjon blir dårligere.

	pegunigalsidase alfa (n=52)	agalsidase beta (n=25)
eGFR stigningstall (ml/min/1,73 m^2/år):		
12 måneder LS gjennomsnitt (95 % KI)	-2,507 (-3,835; -1,180)	-1,748 (-3,585; 0,089)
24 måneder Median (95 % KI)	-2,514 (-3,788; -1,240)	-2.155 (-3,805; -0,505)

EMA konkluderer med at studiens størrelse og design gjør at det ikke kan vurderes om pegunigalsidase alfa (Elfabrio) er *non inferior* (ikke dårligere enn) agalsidase beta. EMA har lagt vekt på at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) er en pegylert form av det naturlige enzymet som mangler ved Fabry sykdom, og at effekten av enzymerstatningsbehandling er veletablert ved denne sykdommen. Enzymmangelen ved Fabry sykdom fører til opphopning av fettstoffet globotriaosylceramid (GB3), og i de kliniske studiene er det også vist signifikant reduksjon i GB3 i nyrer og blod ved behandling med pegunigalsidase alfa (Elfabrio).

Helseøkonomi

Pristilbud
Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Chiesi 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 pegunigalsidase alfa (Elfabrio) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2023, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Oppsummert
- Det eksisterer en anskaffelse for legemidler til behandling av Fabry sykdom, hvor annen enzymerstatningsterapi for alfa-galaktosidasemangel inngår.

- Spesialistgruppa har i den nylig gjennomførte anskaffelsen 2399b Fabry foreløpig ikke ønsket at pegunigalsidase alfa (Elfabrio) skal konkurranseutsettes i sammenligningsgruppe med de mer velkjente legemidlene agalsidase alfa og agalsidase beta.

[redacted]Det er gitt inn tilbud på pegunigalsidase alfa Elfabrio i den aktuelle anskaffelsen.[redacted]

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen informasjon.
- Danmark: Prosess pågår (søknad mottatt)
- Skottland (SMC): Ingen informasjon.
- England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår. Forventet beslutning september 2023

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til **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, 08.08.2023

Sak til beslutning: ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat/(metodevurdering) og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.08.2023 klarert at notatet og prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_124 Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabry sykdom (mangel på alfa-galaktosidase)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.09.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.10.2022 oppdatert 13.07.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	04.05.2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	12.07.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	12.07.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	01.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	02.08.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	21 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 02.08.2023

ID2022_124: Pegunigalsidase alfa (Elfabrio) til behandling av Fabrys sykdom

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 12.07.2023, der Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om pegunigalsidase alfa til Fabry sykdom.

Godkjent indikasjon:

Elfabrio er indisert for langsiktig enzymerstatningsbehandling hos voksne pasienter med en bekreftet diagnose av Fabrys sykdom (mangel på alfa-galaktosidase).

Godkjent dosering: 1 mg/kg hver annen uke ved intravenøs infusjon.

Det foreligger en studie der effekt og sikkerhet av pegunigalsidase alfa er sammenlignet med agalsidase beta (Fabrazyme) i en fase 3, dobbeltblindet studie som inkluderte 78 voksne pasienter med Fabry sykdom. Pasientene hadde fått behandling med agalsidase beta i minst 1 år, og hadde nedsatt nyrefunksjon. Begge legemidlene ble administrert 1 mg/kg hver annen uke ved intravenøs infusjon. Legemiddelverket har oppsummert resultatene. EMA konkluderer med at studiens størrelse og design gjør at det ikke kan vurderes om pegunigalsidase alfa er non-inferior ift. agalsidase beta.

Pågående anskaffelse, 2199b Fabry, inkluderer to andre enzymerstatningslegemidler til behandling av Fabry; Replagal (agalsidase alfa) og Fabrazyme (agalsidase beta), samt Galafold (miglastat).

Det er nylig utlyst en ny anbudskonkurranse, 2399b Fabry, med planlagt oppstart 01.11.2023 og varighet 24 mnd. Chiesi har levert inn tilbud i denne anskaffelsen. I den aktuelle konkurransen vil (de øvrige) tilbudene bli sammenlignet og rangert mot hverandre, men spesialistgruppen har vurdert at pegunigalsidase alfa foreløpig skal stå utenfor rangeringen. Enzymerstatningslegemidlene agalsidase alfa og agalsidase beta administreres som hjemmeinfusjon. Hjemmeadministrasjon er mulig for også for pegunigalsidase alfa.

Finansiering av de øvrige legemidlene i anskaffelsen ble overført til helseforetakene 01.02.2019, og de har ikke vært gjennom beslutningsprosess i Nye metoder.

Det antas at eventuell innføring av pegunigalsidase alfa ved Fabry sykdom ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemiddelverket har ikke anslått pasientantall som er aktuelle for behandling av alfa-glukosidasemangel.

Pristilbud

Chiesi har 15.06.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Ikke publisert	Elfabrio inf.kons. 5 mg, 1 hgl	Ikke publisert	[redacted]
055489	Elfabrio inf.kons. 20 mg, 1 hgl	21 025,30 NOK	
049386	Elfabrio inf.kons. 20 mg, 5 hgl	104 978,85 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og om lag 2 055 709 NOK med maks AUP (godkjent maksimalpris foreligger ikke for 5 mg pakningen p.t.). Årskostnaden er beregnet med dosering 1 mg/kg hver 2. uke i henhold til SPC. Det er tatt utgangspunkt i kroppsvekt 75 kg, og eksakt dosering (3x 20 mg + 3x 5 mg ved hver dosering). Månedskostnaden for Elfabrio er om lag [redacted] RHF-AUP. [redacted]

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikke beregnet.

Kostnadene i tabellen under viser øvrige legemidler i Fabry anskaffelsen med dagens priser (2199b, gjeldende tom. 31.10.2023) og med priser som vil gjelde i 2 år fra 01.11.2023 (2399b). Årskostnadene er beregnet for kroppsvekt 75 kg.

Legemiddel	Årskostnad 2199b	Årskostnad 2399b	Dosering benyttet i beregning
Fabrazyme (agalsidase beta)	[redacted]		2x 35 mg + 1x 5 mg hver 2. uke
Replagal (agalsidase alfa)			17,5 mg hver 2. uke
Galafold (miglastat)			1 kapsel hver 2. dag

*Inkludert svinn

Legemiddel	Årskostnad 2199b	Årskostnad 2399b	Dosering benyttet i beregning
Elfabrio (pegunigalsidase alfa)	n.a.	[redacted]	3x 20 mg + 3x 5 mg hver 2. uke
Elfabrio (pegunigalsidase alfa)	n.a.		4x 20 mg hver 2. uke

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for evt. innføring av pegunigalsidase alfa. Dersom legemiddelet innføres til tilbudt pris, [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom pegunigalsidase alfa blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2023, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av pegunigalsidase alfa (Elfabrio) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Prosess pågår (søknad mottatt)[1].

Skottland (SMC): Ingen informasjon.

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår. Forventet beslutning september 2023[2].

Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om pegunigalsidase alfa til Fabry sykdom basert på EPAR (European Public Assessment Report). Det foreligger ingen vurdering av kostnadseffektivitet. Det eksisterer en anskaffelse for legemidler til behandling av Fabry sykdom, hvor annen enzymerstatningsterapi for alfa-galaktosidasemangel inngår. Spesialistgruppa har i den nylig gjennomførte anskaffelsen 2399b Fabry foreløpig ikke ønsket at pegunigalsidase alfa skal konkurranseutsettes i sammenligningsgruppe med de mer velkjente legemidlene agalsidase alfa og agalsidase beta. Det er gitt inn tilbud på Elfabrio i den aktuelle anskaffelsen. [redacted] Dersom pegunigalsidase alfa blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 28.08.2023, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2023, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	12.07.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	01.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	15.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	02.08.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	21 dager	

[1] https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/pegunigalsidase-alfa-elfabrio-fabrys-sygdom
[2] https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10790

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

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 098 – 2023 ID2021_070 Avakopan (Tavneos), i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)

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_070 Avakopan (Tavneos), i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime innføres ikke til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).

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

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2021_070 Avakopan (Tavneos), i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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_070 Avakopan (Tavneos), i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)

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 avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime ikke innføres til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).

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 legemiddel. Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av avakopan (Tavneos) i henhold til bestilling for ID2021_070 avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA), og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Vifor Pharma. Vifor har levert en kostnad-per- QALY analyse som sammenligner avakopan (Tavneos) med prednisolon, begge i kombinasjon med et rituksimab eller cyklofosfamidregime.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Legemiddelverket har i denne saken vurdert at antagelsene for modellering av effekt i den innsendte helseøkonomiske modellen er usikre, og ikke dokumentert i den kliniske studien av avakopan (Tavneos) eller er klinisk plausible. Følgelig er modellen ikke vurdert inngående, og kostnadseffektiviteten av metoden ved aktuell indikasjon er heller ikke kvantifisert.

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

Granulomatøs polyangiitt (GPA) og mikroskopisk polyangiitt (MPA) er autoimmune sykdommer hvor det oppstår betennelser (vaskulitt) i små og mellomstore blodårer. GPA og MPA tilhører såkalte anti-nøytrofil cytoplasma antistoff (ANCA)-vaskulitter, og man finner denne typen antistoff hos 80-90 % av pasientene. Eosinofil granulomatose med polyangiitt (EGPA) er den tredje og siste subgruppe av ANCA-assosierte vaskulitter. GPA og MPA har flere felles kliniske og patologiske trekk. Symptomer som nedsatt almenntilstand og plager fra ledd, nyre, lunge og hud forekommer ved begge subgruppene, men studier har vist at de to diagnosene uttrykker ulike antistoff. Ved begge subgruppene er det risiko for tilbakefall etter remisjon, da spesielt om pasienten ikke følger opp behandlingen.

GPA ble tidligere kalt Wegeners granulomatose. Det dannes betennelser i og utenfor blodårene i form av betennelsesknuter (granulomer). Det er særlig bihuler, nese, hals, nyrer og lunger som rammes. Med GPA har de fleste proteinase 3 (PR3)—ANCA antistoff i blodet. Dersom GPA ikke blir behandlet kan det føre til nyresvikt.

Ved MPA er det ingen betennelsesknuter og gjerne mindre plager fra øvre luftveier enn ved GPA. Det er nyrene som hovedsakelig blir rammet, og 90 % av pasientene opplever nekrotiserende nyrebetennelse som kan føre til alvorlig nyresvikt dersom det ikke blir behandlet. Ved MPA har de fleste pasienter MPO3- ANCA antistoff i blodet.

Det er fem faktorer som kan øke sykdommenes alvorlighetsgrad og predikere redusert overlevelse:

- Alder over 65 år
- Kreatinin over 150 µmol/L (redusert nyrefunksjon)
- Mage-tarm systemet er angrepet
- Hjertesykdom
- Etablert organskade ved behandlingsstart

Alvorlighet og prognosetap

GPA og MPA er alvorlige sykdommer som kan gi organskade og økt dødelighet. Legemiddelverket har ikke beregnet et absolutt prognosetap i denne saken siden de ikke har anvendt den helseøkonomiske modellen.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt pasientgruppen som er omfattet av godkjent indikasjon for avakopan (Tavneos), i tråd med bestillingen fra Bestillerforum. Dette kan være om lag 100 pasienter årlig med aktiv og alvorlig sykdom. Medisinske fageksperter mener det er grunnlag for å avgrense bruken av avakopan (Tavneos) til de pasientene som av ulike grunner ikke tolererer dagens behandling med høye doser prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon, og anslår at dette kan være 10 til 25 pasienter årlig.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det primære målet i behandlingen av aktiv GPA og MPA er remisjon. Behandlingen ved alvorlig sykdom starter med induksjonsbehandling med høydose prednisolon i kombinasjon med cyklofosfamid eller rituksimab. Cyklofosfamid og rituksimab gis vanligvis i 3-6 måneder samtidig som prednisolon gradvis titreres ned til en lavere vedlikeholdsdose som opprettholdes i minst et

år. Deretter består vedlikeholdsbehandlingen av rituksimab eller azatioprin, avhengig av hva som ble gitt i induksjonsfasen.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, er indisert til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).

Virkningsmekanisme

Avakopan (Tavneos)er en selektiv C5a-reseptorhemmer og bidrar til en kompetitiv hemming av interaksjonen mellom C5aR1 og anafylatoksinet C5a. Ved å blokkere C5aR1 reduserer avakopan (Tavneos) de pro-inflammatoriske effektene av C5a, som inkluderer nøytrofil aktivering, migrering og bindingen til områder med betennelser i små kar, vaskulær endotelial celleretraksjon og permeabilitet.

Dosering

Den anbefalte dosen for avakopan (Tavneos) er 30 mg (3 harde kapsler à 10 mg) oralt to ganger daglig, morgen og kveld sammen med mat. Avakopan (Tavneos) bør administreres i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene av avakopan (Tavneos) er kvalme, hodepine, redusert antall hvite blodceller, infeksjon i øvre luftveier, diare, oppkast og nasofyrangitt. Avakopan (Tavneos) er steroidbesparende og vil trolig føre til reduksjon av bivirkninger knyttet til bruk av steroider, som risiko for infeksjoner.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for avakopan (Tavneos).

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat

Dokumentasjon for relativ effekt er basert på den randomiserte, dobbeltblindede, fase 3 studien ADVOCATE. Studien inkluderte 330 pasienter med aktiv og alvorlig GPA eller MPA og sammenlignet avakopan med prednison, begge gitt sammen med standardbehandling.

Standardbehandlingen bestod av rituksimab eller cyklofosfamid etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med azatioprin eller mykofenolat etter utprøvers valg. De to primærutfallsmålene var remisjon ved uke 26 og vedvarende remisjon ved uke 52. Remisjon var definert som Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS)-skår = 0 og ingen bruk av steroider de siste 4 ukene før målingen.

- Ved uke 26 hadde pasientene som fikk avakopan (Tavneos) en remisjonsrate på 72,3 % sammenlignet med 70,1 % hos pasientene som fikk prednison.
- Ved slutten av studiens varighet på 52 uker, hadde 65,7 % av pasientene som mottok avakopan (Tavneos), vedvarende remisjon sammenlignet med 54,9 % av pasientene som hadde fått prednison.

Effektforskjellen mellom behandlingsarmene ved uke 52 var statistisk signifikant (p=0,0066) og klinisk relevant. Resultater for relevante sekundærendepunkter som endring i eGFR, glukokortikoidtoksisitetsindeks og helserelatert livskvalitet, støtter at behandling med avakopan (Tavneos) har en klinisk relevant effekt sammenlignet med prednison.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at studien har vist at behandling med avakopan (Tavneos) og standardbehandling er bedre enn prednisolon og standardbehandling til å opprettholde remisjon hos pasientene. Det er imidlertid noen svakheter ved studien som gjør at den ikke er helt overførbar til norsk klinisk praksis. Definisjonen av remisjon i studien (BVAS-skår= 0 og

prednison = 0 mg) samsvarer ikke med den norske anbefalte definisjonen av remisjon (BVAS-skår= 0 og prednison ≤ 7,5 mg). Vi kan ikke utelukke at den rapporterte effektforskjellen mellom behandlingsarmene ville ha vært mindre dersom remisjon i studien var definert som i klinisk praksis. I tillegg var nedtrappingen av prednison raskere i ADVOCATE enn anbefalingene i norsk klinisk praksis. Dette er problematisk fordi en hurtig nedtrapping og seponering av steroider gir økt risiko for tilbakefall. Det betyr at relativ effekt trolig vil være mindre i klinisk praksis enn det som ble vist i studien. Standardbehandlingen avviker også noe i studien sammenlignet med dagens praksis, blant annet ved at rituksimab brukes som vedlikeholdsbehandling i klinisk praksis. Dette har trolig ikke hatt innvirkning på relative effektestimater i vesentlig grad siden standardbehandlingen var lik mellom armene.

Det er nokså god overførbarhet mellom pasientene i ADVOCATE og pasienter i norsk klinisk praksis, dersom det tas hensyn til totalpopulasjonene MPA og GPA i Norge. Siden avakopan er en kostbar behandling mener medisinske fageksperter, som Legemiddelverket har kontaktet, at avakopan trolig vil være mest aktuell til pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig affeksjon i nyrene. Pasienter som ikke tolererer høydose prednisolon var ikke inkludert i ADVOCATE, og subgruppen med alvorlig nyreaffeksjon utgjorde kun en liten del av studiepopulasjonen og ble analysert post-hoc. Legemiddelverket vurderer derfor at pasientpopulasjonen i studien kun er delvis representativ for pasientpopulasjonen som er mest aktuell å behandle i norsk klinisk praksis.

Det finnes ikke data på behandling av avakopan (Tavneos) ut over 52 uker. Firmaet, Vifor har derfor brukt data fra litteraturen i innsendt analyse for å modellere effekten av avakopan (Tavneos) sammenlignet med prednisolon, begge i kombinasjon med standardbehandling, over tid. I modellen fører behandling med avakopan (Tavneos) hovedsakelig til redusert mortalitet og lavere forekomst av alvorlig nyresykdom. Dette er ikke dokumentert i ADVOCATE og Legemiddelverket vurderer at de modellerte effektene ikke er klinisk plausible. Dessuten er ikke modellen i stand til å replisere remisjonsratene observert i ADVOCATE. Det hadde vært ønskelig om modellen hadde fanget opp de steroidbesparende gevinstene avakopan (Tavneos) trolig har, i form av reduksjon av bivirkninger knyttet til langtidsbruk av høye doser med steroider.

Legemiddelverket vurderer at den samlede usikkerheten knyttet til overførbarheten av relativ effekt og modellert effekt er av en slik størrelse at et estimat på kostnadseffektivitet ikke er presentert.

Helseøkonomi

Basert på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) med merverdiavgift (mva.) og anbefalt dosering av avakopan (Tavneos) koster ett år med behandling omtrent 1 million NOK. Sammenligningsgrunnlaget prednisolon har lav legemiddelkostnad, men avakopan (Tavneos) kan potensielt føre til noen kostnadsbesparelser knyttet til oppfølging og behandling av bivirkninger av høydosebehandling med prednisolon. Hos både pasienter som får behandling med avakopan (Tavneos) og prednisolon vil det påløpe utgifter til standardbehandling med cyklofosfamid eller rituksimab, men disse antas å være like i begge behandlingsarmene.

Vifors innleverte grunnanalyse gir en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) på omtrent 1,4 millioner NOK (maksimal AUP uten mva.) per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Legemiddelverket vurderer at antagelsene for modellering av effekt har store svakheter og høy usikkerhet og har derfor **ikke** utført egne analyser. Legemiddelverket har likevel valgt å presentere resultatene fra Vifors grunnanalyse for å vise at IKER-en er høyere enn hva som skal til for at prioriteringskriteriene er oppfylt med dagens legemiddelpriser for avakopan (Tavneos). Faktorer som oppsummerer de hovedinnvendingene Legemiddelverket har til innsendt analyse fra Vifor, og hvordan endringer til mer plausible estimater antas å kunne påvirke IKER er oppsummert nedenfor. Sannsynligvis vil IKER være høyere enn den som ble estimert i Vifors grunnanalyse.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt analyse
Legemiddelverket har ikke beregnet inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken fordi innsendt modell inneholder antagelser for modellering av effekt over tid som ikke er dokumentert i den kliniske studien og heller ikke er klinisk plausible. I tillegg kan mereffekten av avakopan (Tavneos) på sykdomsremisjon være noe dårligere i klinisk praksis enn det som ble vist i ADVOCATE siden pasientene i studien fikk en hurtigere nedtrapping av prednison enn de gjør i klinisk praksis. Det er også uklart i hvilken grad resultatene for studiepopulasjonen er overførbare til de pasientene som er mest aktuelle å behandle i norsk klinisk praksis ifølge de medisinske fagekspertene, det vil si pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon.

- Mereffekt på sykdomsremisjon av avakopan (Tavneos) sammenlignet med prednisolon er trolig mindre i klinisk praksis enn det som ble estimert i ADVOCATE. I studien ble prednison trappet ned og avsluttet raskere enn det som er anbefalt i klinisk praksis, og i tillegg var definisjonen av remisjon strengere i studien enn det som vanligvis praktiseres i Norge. Risikoen for tilbakefall øker hvis prednisolon trappes ned og avsluttes for raskt. Hvis mereffekten av avakopan (Tavneos) på opprettholdt remisjon reduseres, **vil IKER øke**

- I ADVOCATE ble det vist en noe større forbedring i eGFR etter behandling med avakopan (Tavneos) sammenlignet med prednison hos nyresyke pasienter. Medisinske fageksperter mener dette er en klinisk relevant effekt av avakopan (Tavneos). I innsendt modell fra Vifor er det imidlertid beregnet en betydelig gevinst i unngått nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) for avakopan (Tavneos) sammenlignet med prednisolon hos alle pasientene, som det ikke finnes dokumentasjon for og som ikke synes plausibelt ifølge fagekspertene. Hvis denne mereffekten av avakopan reduseres, **vil IKER øke.**

- Innsendt modell beregner lavere dødelighet hos pasienter behandlet med avakopan (Tavneos) enn hos pasienter behandlet med prednisolon. Dette er ikke vist i oppfølgingstiden i ADVOCATE-studien (52 + 8 uker), og medisinske fageksperter mener det er lite sannsynlig at avakopan (Tavneos) gir en overlevelsesgevinst hos en pasientgruppe tilsvarende totalpopulasjonen i ADVOCATE. Hvis det antas lik dødelighet mellom intervensjon og komparator, **vil IKER øke**

- I ADVOCATE er det vist at avakopan (Tavneos) kan gi sykdomskontroll uten bruk av høye doser med steroider. Denne steroidsparende effekten er den viktigste gevinsten med avakopan (Tavneos) ifølge de medisinske fagekspertene. Høye doser og/eller langvarig bruk av prednisolon kan gi alvorlige bivirkninger. Redusert nytte og økt ressursbruk knyttet til høydosebehandling med prednisolon er ikke eksplisitt tatt med i innsendt modell. Hvis steroidsparende effekt av avakopan (Tavneos) blir inkludert i analysen i større grad, vil **IKER kunne reduseres**

- Pasientpopulasjonen i ADVOCATE er kun delvis representativ for pasienter som er aktuelle å behandle i klinisk praksis. Fageksperter mener at det er mest aktuelt å behandle pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig nyreaffeksjon. Pasienter som ikke tolererer høydose prednisolon var ikke inkludert i ADVOCATE, så vi har ikke informasjon om effekt og kostnadseffektivitet av avakopan (Tavneos) i denne pasientgruppen. Den ene medisinske fageksperten viser til at det i en subgruppeanalyse hos pasienter med baseline eGFR ≤ 20 ml/min i ADVOCATE, ble vist større forbedring i eGFR i avakopangruppen enn i prednisongruppen. Denne subgruppen utgjorde kun 50 (15 %) av de totalt 330 pasientene i ADVOCATE, og analysene ble gjort post-hoc. Resultatene må derfor tolkes med stor varsomhet. Økt mereffekt i denne subgruppen tilsier at **IKER kan reduseres**.

Hovedgevinsten av avakopan (Tavneos) er at metoden gir sykdomskontroll uten bruk av høydose steroider. Fordi avakopan (Tavneos) er kostbart er metoden mest relevant som et

behandlingsalternativ hos pasienter som ikke tolererer høydosebehandling med prednisolon og/eller har alvorlig affeksjon i nyrene. Dette er subgrupper som er antatt å ha økt nytte av avakopan (Tavneos) sammenlignet med prednisolon. Høye doser
og/eller langvarig bruk av prednisolon kan gi alvorlige bivirkninger. Studieperioden for ADVOCATE er begrenset til 52 uker, så langtidseffekter- og bivirkninger av avakopan (Tavneos) er ikke dokumentert. Fordi det ikke finnes dokumentasjon på behandling av avakopan ut over dette, mener fagekspertene at behandlingen bør avsluttes etter et år, som i studien.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Vifor Pharma 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.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har flere innvendinger til basecaseanalysen til Vifor Pharma og det er ovenfor beskrevet hvordan endringer av parametre i den helseøkonomiske modellen, til mer plausible estimater, antas å påvirke IKER. Legemiddelverket konkluderte med at IKER sannsynligvis er høyere enn det som er estimert i Vifor Pharma sin basecase analyse. Siden Legemiddelverket ikke har gjort egne analyser eller beregnet IKER i denne saken er det ikke antydet hvor mye høyere IKER eventuelt kan være. I innsigelsene til Vifor Pharma sin basecaseanalyse skriver Legemiddelverket at effekten på sykdomsremisjon av avakopan sammenlignet med prednisolon trolig er mindre i klinisk praksis enn det som ble estimert i ADVOCATE på grunn av at behandling med prednisolon i studien ble trappet ned og avsluttet raskere enn det som er anbefalt i klinisk praksis. Beregnet APT i basecaseanalysen (for ITT populasjonen som er omfattet av godkjent indikasjon) til Vifor Pharma er derfor sannsynligvis overestimert.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser, som vist under, med utgangspunkt i at 100 pasienter vil behandles med avakopan (Tavneos) hvert år er ca. [redacted] med avtalepris inkl. mva. Dersom metoden innføres til en mindre pasientpopulasjon, vil budsjettvirkningene bli lavere.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med avakopan (Tavneos) blir besluttet innført i Beslutningsforum 28.08.2023 kan legemidlet tas i bruk fra 01.10.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

- **Sverige:** Ingen informasjon
  Danmark: Pågående vurdering.
  https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-ogindikationsudvidelser/avacopan-ccx168-antineutrofil-cytoplasmisk-antistof-anca-associeret-vaskulitis
- **Skottland (SMC):** Pågående vurdering.
  https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avacopan-tavneos-full-smc2578/
- **England (NICE/NHS):** Innført i september 2022. *«Avacopan with a cyclophosphamide or rituximab regimen is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement».*https://www.nice.org.uk/guidance/ta825/resources/avacopan-for treating-severe-activegranulomatosis-with-polyangiitis-or-microscopic-polyangiitis-pdf-82613372500933

Vedlegg og lenker:

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

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

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, 07.06.2023

Sak til beslutning: ID2021_070 Avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_070: Avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 07.06.2023 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_070 Avakopan (Tavneos), i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	22.04.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	31.05.2021, oppdatert 13.10.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	11.01.2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	31.05.2021 Medisinske fageksperter kontaktet første gang: 04.11.2022 LIS kontaktet første gang av Legemiddelverket
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20.04.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	08.05.2023
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	375 dager. Dette innebærer 184 dager i kø i påvente av tildeling til saksbehandler(e).
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	26.05.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	01.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	52 dager hvorav 46 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	08.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.06.2023

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: 01.06.2023

ID2021_070: Avakopan (Tavneos) i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA)

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 08.05.2023, samt godkjent preparatomtale. Bestillingsordlyden for metodevurderingen var følgende: *«En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avakopan, i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime, til behandling av voksne pasienter med alvorlig, aktiv granulomatose med polyangiitt (GPA) eller mikroskopisk polyangiitt (MPA).»*

Metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Vifor Pharma. Vifor Pharma leverte en kostnad-per-QALY analyse som sammenlignet avakopan med prednisolon, begge i kombinasjon med et rituksimab- eller cyklofosfamidregime. Legemiddelverket har vurdert den innsendte analysen og skriver følgende: *«Legemiddelverket vurderer at den samlede usikkerheten knyttet til overførbarheten av relativ effekt og modellert effekt er av en slik størrelse at vi ikke har presentert et estimat på kostnadseffektivitet. Følgelig er modellen ikke vurdert inngående, og kostnadseffektiviteten av metoden er heller ikke kvantifisert. Selv om Legemiddelverket ikke har beregnet en inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i denne saken, har vi likevel valgt å presentere resultatene fra Vifors grunnanalyse.»* Legemiddelverket har konkludert med at IKER i analysen til Vifor Pharma sannsynligvis er underestimert.

Pristilbud

Vifor Pharma har 26.05.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
166568	Tavneos, 10 mg kapsel, 180 stk.	88 834,20 NOK	[redacted]

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 080 816 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 30 mg avakopan to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Tavneos er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Vifor Pharma har levert en kostnad-per-QALY analyse som sammenligner avakopan i tillegg til standardbehandling med prednisolon i tillegg til standardbehandling. Beregnet IKER i basecase analysen til Vifor Pharma er presentert i tabellen under. Absolutt prognosetap (APT) ble i denne analysen beregnet til 12,9 QALY.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 407 488 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 26.05.2023 uten mva.	[redacted]

Legemiddelverket har flere innvendinger til basecaseanalysen til Vifor Pharma og har beskrevet hvordan endringer av parametre i den helseøkonomiske modellen, til mer plausible estimater, antas å påvirke IKER. Legemiddelverket konkluderte med at IKER sannsynligvis er høyere enn det som er estimert i Vifor Pharma sin basecase analyse. Siden Legemiddelverket ikke har gjort egne analyser eller beregnet IKER i denne saken er det ikke antydet hvor mye høyere IKER eventuelt kan være.

I innsigelsene til Vifor Pharma sin basecaseanalyse skriver Legemiddelverket at effekten på sykdomsremisjon av avakopan sammenlignet med prednisolon trolig er mindre i klinisk praksis enn det som ble estimert i ADVOCATE på grunn av at behandling med prednisolon i studien ble trappet ned og avsluttet raskere enn det som er anbefalt i klinisk praksis. Beregnet APT i basecaseanalysen til Vifor Pharma er derfor sannsynligvis overestimert.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser, som vist under, med utgangspunkt i at 100 pasienter vil behandles med Tavneos hvert år.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 98 millioner NOK
Avtalepris mottatt 26.05.2023 inkl. mva.	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med Tavneos blir besluttet innført i Beslutningsforum 28.08.2023 kan legemidlet tas i bruk fra 01.10.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av avakopan (Tavneos) i andre land

Sverige: Ingen informasjon

Danmark: Pågående vurdering.
https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/avacopan-ccx168-antineutrofil-cytoplasmisk-antistof-anca-associeret-vaskulitis

Skottland (SMC): Pågående vurdering.
https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avacopan-tavneos-full-smc2578/

England (NICE/NHS): Innført i september 2022. *«Avacopan with a cyclophosphamide or rituximab regimen is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating severe active granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement».*

https://www.nice.org.uk/guidance/ta825/resources/avacopan-for-treating-severe-active-granulomatosis-with-polyangiitis-or-microscopic-polyangiitis-pdf-82613372500933

Oppsummering

I basecaseanalysen til Vifor Pharma er IKER [redacted] med RHF-AUP og APT på 12,9 QALY.

På grunn av høy usikkerhet har Legemiddelverket ikke gjort inngående vurderinger av den innsendte helseøkonomiske modellen. Både IKER og APT fra basecaseanalysen til Vifor Pharma må derfor tolkes med varsomhet.

Legemiddelverket har ikke beregnet IKER eller APT i egne analyser, men konkludert med at IKER sannsynligvis er underestimert i basecaseanalysen til Vifor Pharma. På grunn av at pasienter i kontrollarmen i ADVOCATE trolig er underbehandlet i forhold til det som er anbefalt i klinisk praksis i Norge er APT i Vifor Pharma sin basecaseanalyse sannsynligvis overestimert.

Asbjørn Mack	Kristian Samdal
Fagsjef	Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	11.04.2023	Endelig rapport fra Legemiddelverket mottatt 09.05.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.04.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	26.05.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	01.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	52 dager hvorav 46 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 099 – 2023 ID2022_110 Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2022_110 Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Langtidsvirkende morfintabletter med 24-timers virketid innføres til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller gir pasienten vesentlige bivirkninger.

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 1.11.2023, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

Vedlegg: Notat *ID2022_110 Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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

ID2022_110 Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at langtidsvirkende morfintabletter med 24-timers virketid innføres til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR), når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller gir pasienten vesentlige bivirkninger.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 1.11.2023, 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 innføring av nytt legemiddel i Nye metoder. Sykehusinnkjøp HF ble i Bestillerforum 18.10.2022 gitt i oppdrag å utarbeide et prisnotat for morfin som langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Helsedirektoratets reviderte faglige retningslinjer for Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet legger til grunn at langtidsvirkende morfin er aktuelt når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller gir pasienten vesentlige bivirkninger.

I dag benyttes morfin tabletter (Dolcontin og Malfin) med inntil 12 timers virkning til behandling med langtidsvirkende morfin (administreres to ganger daglig). Tilbakemelding fra kliniske ekspert i Sykehusinnkjøps spesialistgruppe er at 12-timers morfin vil fases ut av LAR-ordningen dersom 24 timers morfintabletter (Morfin 24t) blir innført. Morfin 24t vil derfor kunne redusere ressursbruken i LAR-ordningen sammenlignet med tabletter med 12-timers virketid grunnet

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

færre overvåkede inntak, og dermed mindre behov for oppfølging av helsepersonell og innenfor en kortere åpningstid. Innspill fra Helsedirektoratet og kliniske eksperter i Sykehusinnkjøps spesialistgruppe viser også til at flere pasienter som i dag er omfattet av heroinassistert behandling (HAB) vil kunne bytte til morfin 24t og oppnå bedre behandlingseffekt, lavere risiko, bedre mulighet for rehabilitering og lavere ressursbruk.

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.

Alvorlighet og prognosetap. Ikke beregnet.

Pasientgrunnlag i Norge
Sykehusinnkjøp har i sitt prisnotat anslått et pasientestimat fra 850-1700 pasienter, men dette er usikre anslag.

Behandling i norsk klinisk praksis
Vi viser til Helsedirektoratets reviderte faglige retningslinjer for Legemiddelassistert rehabilitering (LAR) ved opioidavhengighet.

Helseøkonomi

Om pristilbudet
Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Flere leverandører har inngitt tilbud i «Åpen anbudskonkurranse:2313-1 morfin depotkapsler/- tabletter med 24 timers virketid til bruk i LAR (uregistrerte legemidler)».

Kostnadseffektivitet
Det er ikke bestilt metodevurdering og det er derfor ikke gjort beregninger på relativ effekt og kostnadseffektivitet. Vi henviser til innspill fra kliniker som omtaler forventet bedre pasientopplevelse knyttet til langtidsvirkende morfin. Fordelene forbundet med langtidsvirkende morfin ser ut til å være innenfor formålet med LAR-behandlingen. En enkel kostnadssammenligning viser at morfin 24t har en høyere legemiddelkostnad enn morfin 12t, men det er flere fordeler knyttet til morfin 24t samt andre besparelser som kan være relevant å vurdere. Legemiddelkostnaden for diacetylmorfin (heroin) er høyere enn morfin 24t (Contalgin Uno) og til pasientene innenfor HAB-ordningen er det også knyttet betydelige merkostnader som kan være relevant å vurdere.

Legemiddelkostnader
Morfin 12t doseres vanligvis et sted mellom 300-800 mg innenfor LAR-ordningen, men både lavere og høyere dosering forekommer. Beregningen er basert på pakningen med 100 mg, 100 stk. Diacetylmorfin (Diaphin) er beregnet ut fra innspill om gjennomsnittsdosering på Oslo universitetssykehus. Doseringen her vil også variere og har også en opptrappingsplan som ikke er inkludert i beregningen. Det er forventet at flere i HAB ordningen kan byttes tilbake til LAR-ordningen og bruke 24 timers morfin istedenfor diacetylmorfin, dette vil kunne gi besparelser i legemiddelkostnader.

Administrering og ressursbruk
Morfin 12t utfordrer forsvarlig administrering ettersom det helst bør tas under overvåkning, men dette er vanskelig å følge opp siden det må doseres morgen og kveld. Behovet for ressursbruk tilknyttet dette forventes å økes i tråd med retningslinjene. Kveldsdosering uten overvåkning medfører både høyere risiko for komplikasjoner og lekkasje til det illegale markedet. Pasienter i HAB har i tillegg til diacetylmorfin behov for et substitusjonslegemiddel. Bruk av morfin 12 t som må tas på kvelden utenom den ordinære vaktordningen i HAB vil kreve ekstra ressurser samt

gripe enda mer inn i pasientens tilværelse. Pasienter i HAB-ordningen må møte opp 2 ganger daglig og ha én til én observasjon ved dosering. Morfin med 24 timers virkningstid vil kunne spare inn framtidige ressurser knyttet til morfin med 12 timers virkningstid, dersom innført.

Dersom flere pasienter kan bytte tilbake til LAR og eller unngå å søke seg inn i HAB vil dette medføre ytterligere ressursbesparelser ved at antall ressurskrevende pasienter i denne ordningen blir færre.

Budsjettkonsekvenser

Sykehusinnkjøp har hentet inn innspill fra Helsedirektoratet på forventet antall aktuelle brukere av 24t morfin. Det er generelt forventet en økning i bruken av langtidsvirkende morfin etter de nye retningslinjene kom. I tillegg forventes det at økningen blir kraftigere hvis LAR ordningen får tilgang til 24t-morfin. Vi anslår et pasientestimat fra 850-1700 pasienter, men dette er usikre anslag. Dette gir totale legemiddelkostnader på mellom [redacted] (RHF-AUP). Samme antall pasienter på morfin 12t vil utgjøre en kostnad på opp til omtrent 21 millioner NOK (maks AUP) med høyeste dosering og pasientantall lagt til grunn. Morfin 12 t vil i tillegg kreve en økt ressursbruk, siden bruken forventes å øke i tråd med reviderte retningslinjer, dersom en skal sørge for forsvarlig administrering. Besparelser knyttet til at flere kan flytte tilbake til LAR og at færre må begynne i HAB i framtiden vil også forekomme, men det er usikre anslag på hvor mange pasienter vil dette gjelde.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom morfin med 24 timers virkningstid besluttes innført i Beslutningsforum 28.08.2023, kan ny pris tre i kraft ved tidspunkt for avtaleoppstart for kommende LAR anbud (LIS 2313) med estimert avtaleoppstart 1.11.2023.

Informasjon om refusjon i andre land

Sykehusinnkjøp har ikke identifisert noe informasjon om bruk av legemiddelet i de andre nordiske landene på deres offentlige nettsider.

Sykehusinnkjøp informerer om at langtidsvirkende morfin som substitusjonslegemiddel er i bruk i Tyskland og Østerrike.

Ifølge innspill fra kliniker er det opp mot 60% av alle pasienter med opioidavhengighet som blir substituert med morfin med 24-timers virkning i Sveits.

Vedlegg og lenker:

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

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, 31.07.2023

Sak til beslutning: ID2022_110 Morfin som langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2022_110 Morfin som langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 17.07.2023 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

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

ID2022_110 Langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	29.06.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.10.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	N.A
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	N.A
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	N.A
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	N.A
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	N.A
Tilbudsfrist LAR 2313-1	30.03.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	NA
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	NA
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	23.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	89 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 23. juni 2023

ID2022_110: Morfin som langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR)

Bakgrunn

Vi viser til Bestillerforum 18.10.2022 hvor Sykehusinnkjøp HF ble gitt i oppdrag å utarbeide et prisnotat for morfin som langtidsvirkende morfintabletter med 24 timers virketid til bruk i legemiddelassistert rehabilitering (LAR).

Reviderte faglige retningslinjer legger til grunn at langtidsvirkende morfin er aktuelt når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller gir pasienten vesentlige bivirkninger. I dag benyttes morfin tabletter (Dolcontin og Malfin) med inntil 12 timers virkning til behandling med langtidsvirkende morfin (administreres to ganger daglig). Tilbakemelding fra kliniske ekspert i Sykehusinnkjøps spesialistgruppe er at 12-timers morfin vil fases ut av LAR-ordningen dersom 24 timers morfintabletter (Morfin 24t) blir innført. Morfin 24t vil derfor kunne redusere ressursbruken i LAR-ordningen sammenlignet med tabletter med 12-timers virketid grunnet færre overvåkede inntak, og dermed mindre behov for oppfølging av helsepersonell og innenfor en kortere åpningstid.

Innspill fra Helsedirektoratet og kliniske eksperter i Sykehusinnkjøps spesialistgruppe viser også til at flere pasienter som i dag er omfattet av heroinassistert behandling (HAB) vil kunne bytte til morfin 24t og oppnå bedre behandlingseffekt, lavere risiko, bedre mulighet for rehabilitering og lavere ressursbruk.

Pristilbud

Flere leverandører har inngitt tilbud i «Åpen anbudskonkurranse:2313-1 morfin depotkapsler/-tabletter med 24 timers virketid til bruk i LAR (uregistrerte legemidler)»

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
n/a	Contalgin Uno, 90 mg	n/a	
n/a	Contalgin Uno, 150 mg	n/a	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP. Legemidler uten markedsføringstillatelse har ikke fastsatte maksimalpriser. Årskostnaden er beregnet med dosering 900 mg/dag. Månedskostnaden er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke bestilt metodevurdering og det er derfor ikke gjort beregninger på relativ effekt og kostnadseffektivitet. Vi henviser til innspill fra kliniker som omtaler forventet bedre pasientopplevelse knyttet til langtidsvirkende morfin. Fordelene forbundet med langtidsvirkende morfin ser ut til å være innenfor formålet med LAR-behandlingen.

En enkel kostnadssammenligning viser at morfin 24t har en høyere legemiddelkostnad enn morfin 12t, men det er flere fordeler knyttet til morfin 24t samt andre besparelser som kan være relevant å vurdere.
Legemiddelkostnaden for diacetylmorfin (heroin) er høyere enn morfin 24t (Contalgin Uno) og til pasientene innenfor HAB-ordningen er det også knyttet betydelige merkostnader som kan være relevant å vurdere.

	Contalgin Uno (morfin 24t)	Dolcontin / Malfin (morfin 12t)	Diaphin (diacetylmorfin)
NOK per pasient/ år eksl. mva	[redacted]	4 663 - 12 432 NOK (Trinnpris)	[redacted]
Dosering	900 mg	300-800 mg	569,2 mg

Legemiddelkostnader

Morfin 12t doseres vanligvis et sted mellom 300-800 mg innenfor LAR-ordningen, men både lavere og høyere dosering forekommer. Beregningen er basert på pakningen med 100 mg, 100 stk.

Diacetylmorfin (Diaphin) er beregnet ut fra innspill om gjennomsnittsdosering på Oslo universitetssykehus. Doseringen her vil også variere og har også en opptrappingsplan som ikke er inkludert i beregningen.

Det er forventet at flere i HAB ordningen kan byttes tilbake til LAR-ordningen og bruke 24 timers morfin istedenfor diacetylmorfin, dette vil kunne gi besparelser i legemiddelkostnader.

Administrering og ressursbruk

Morfin 12t utfordrer forsvarlig administrering ettersom det helst bør tas under overvåkning, men dette er vanskelig å følge opp siden det må doseres morgen og kveld. Behovet for ressursbruk tilknyttet dette forventes å økes i tråd med retningslinjene. Kveldsdosering uten overvåkning medfører både høyere risiko for komplikasjoner og lekkasje til det illegale markedet.

Pasienter i HAB har i tillegg til diacetylmorfin behov for et substitusjonslegemiddel. Bruk av morfin 12 t som må tas på kvelden utenom den ordinære vaktordningen i HAB vil kreve ekstra ressurser samt gripe enda mer inn i pasientens tilværelse. Pasienter i HAB-ordningen må møte opp 2 ganger daglig og ha én til én observasjon ved dosering. Morfin med 24 timers virkningstid vil kunne spare inn framtidige ressurser knyttet til morfin med 12 timers virkningstid, dersom innført.

Dersom flere pasienter kan bytte tilbake til LAR og eller unngå å søke seg inn i HAB vil dette medføre ytterligere ressursbesparelser ved at antall ressurskrevende pasienter i denne ordningen blir færre.

Budsjettkonsekvenser

Sykehusinnkjøp har hentet inn innspill fra Helsedirektoratet på forventet antall aktuelle brukere av 24t morfin. Det er generelt forventet en økning i bruken av langtidsvirkende morfin etter de nye retningslinjene kom. I tillegg forventes det at økningen blir kraftigere hvis LAR ordningen får tilgang til 24t-morfin. Vi anslår et pasientestimat fra 850-1700 pasienter, men dette er usikre anslag. Dette gir totale legemiddelkostnader på mellom [redacted] Samme antall pasienter på morfin 12t vil utgjøre en kostnad på opp til omtrent 21 millioner NOK (maks AUP) med høyeste dosering og pasientantall lagt til grunn. Morfin 12 t vil i tillegg kreve en økt ressursbruk, siden bruken forventes å øke i tråd med reviderte retningslinjer, dersom en skal sørge for forsvarlig administrering. Besparelser knyttet til at flere kan flytte tilbake til LAR og at færre må begynne i HAB i framtiden vil også forekomme, men det er usikre anslag på hvor mange pasienter vil dette gjelde.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom morfin med 24 timers virkningstid besluttes innført i Beslutningsforum 28.08.2023, kan ny pris tre i kraft ved tidspunkt for avtaleoppstart for kommende LAR anbud (LIS 2313) med estimert avtaleoppstart 1.11.2023.

Informasjon om refusjon av morfin med 24 timers virkning i andre land

Vi har ikke identifisert noe informasjon om bruk av legemiddelet i de andre nordiske landene på deres offentlige nettsider. Vi vet at langtidsvirkende morfin som substitusjonslegemiddel er i bruk i Tyskland og Østerrike.

Ifølge innspill fra kliniker er det opp mot 60% av alle pasienter med opioidavhengighet som blir substituert med morfin med 24-timers virkning i Sveits.

Oppsummering

Reviderte faglige retningslinjer har lagt til grunn at langtidsvirkende morfin er aktuelt når buprenorfin og metadon ikke gir tilstrekkelig behandlingseffekt, eller gir pasienten vesentlige bivirkninger. 24t morfin er forventet å kunne gi flere fordeler for pasienten sammenlignet med dagens behandling med langtidsvirkende morfin. Legemiddelkostnad for morfin 24t er høyere enn for morfin 12t, men lavere enn for diacetylmorfin. Administrasjon og andre forhold er mer ressurskrevende for morfin 12t og diacetylmorfin enn for morfin24t.
Dersom morfin med 24 timers virkningstid besluttes innført i Beslutningsforum 28.08.2023, kan ny pris tre i kraft ved tidspunkt for avtaleoppstart for kommende LAR anbud (LIS 2313) med estimert avtaleoppstart 1.11.2023

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Sivertsen
Fagrådgiver

Prosess		
Tilbudsfrist LAR 2313-1	30.03.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n/a	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	n/a	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	23.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	89 dager	

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 100 – 2023 ID2023_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 6 måneder til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt

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_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 6 måneder til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt*

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 pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Dupilumab (Dupixent) innføres til behandling av barn fra 6 måneder til 6 år med alvorlig atopisk dermatitt.

2. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

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

Følgende startkriterier gjelder og alle skal være oppfylt:

1. Krav til alvorlighet: EASI-skår ≥ 21, POEM-skår ≥ 17, og CDLQI-skår ≥ 11.
2. Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

3. Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling.

Følgende stoppkriterier gjelder:

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

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

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

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 beslutningsdato.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2023_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 6 måneder til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt*.

HELSE SØR-ØST

Notat

Til: Terje Rootwelt, administrerende direktør Helse Sør-Øst RHF

Fra: Ulrich Johannes Spreng, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Dato: 18.08.2023

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_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 6 måneder til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt

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

Anbefaling fra fagdirektørene
Fagdirektørene anbefaler at dupilumab (Dupixent) innføres til behandling av barn fra 6 måneder til 6 år med alvorlig atopisk dermatitt.

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

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

Følgende startkriterier gjelder og alle skal være oppfylt:

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

Følgende stoppkriterier gjelder:

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

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

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

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningsdato.

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 ny indikasjon, aldersutvidelse for et allerede innført legemiddel i Nye metoder. I Bestillerforum for Nye metoder den 19.06.2023 ble det kun bestilt et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF for *ID2023_059 dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 6 måneder til 6 år med alvorlig atopisk dermatitt.* Dupilumab (Dupixent) fikk i mars 2023 markedsføringstillatelse fra de europeiske legemiddelmyndighetene (EMA) til indikasjonen barn fra 6 måneder til 6 år med alvorlig dermatitt som er kandidater for systemisk behandling.

Legemiddelverket har gjort en egnethetsvurdering av metoden. Basert på tidligere metodevurderinger på dette bruksområdet vurderer de at prioriteringskriteriene er tilstrekkelig belyst. Det er ikke forventet en betydelig økning av antall pasienter med denne indikasjonsutvidelsen.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Dupilumab (Dupixent) er tidligere innført til behandling av pasienter med alvorlig atopisk dermatitt:

- *hos voksne pasienter over 18 år hvor systemisk behandling er indisert og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer ID2017_055 ID2018_113 ID2019_082 (Sak 016-2020)*
- *hos pasienter i alder 12 til og med 17 år (i henhold til markedsføringstillatelse), hvor systemisk behandling er indisert, og hvor man ikke har opplevd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller hvor man har kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer ID2019_015 (Sak 017-2020)*
- *hos pasienter i alderen 6-11 år, som er aktuelle for systemisk behandling ID2020_036 (Sak 076-2021)*

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.

Om legemidlet
Godkjent aktuell indikasjon:
Barn fra 6 måneder til 11 år: dupilumab (Dupixent) er indisert til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos barn fra 6 måneder til 11 år som er aktuelle for systemisk behandling.

Dosering
Barn fra 6 måneder til 5 år: Anbefalt dose av dupilumab (Dupixent) til barn fra 6 måneder til 5 år er listet opp i tabell 3 nedenfor.

Tabell 3: Dose av dupilumab til subkutan administrering hos barn fra 6 måneder til 5 år med atopisk dermatitt

Pasientens kroppsvekt	Innledende dose	Påfølgende doser
5 kg til under 15 kg	200 mg (én injeksjon på 200 mg)	200 mg hver fjerde uke
15 kg til under 30 kg	300 mg (én injeksjon på 300 mg)	300 mg hver fjerde uke

Bivirkninger
For detaljerte opplysninger se godkjent preparatomtale for dupilumab (Dupixent).

Helseøkonomi

Pristilbud
Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Sanofi 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
Legemiddelverket viser til og antar at prioriteringskriteriene er oppfylt for denne indikasjonsutvidelsen.

Budsjettkonsekvenser
Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. Indikasjonsutvidelsen vil medføre en merkostnad, men det forventes ikke et høyt antall nye pasienter.

Betydning for fremtidig anskaffelse
Dersom Beslutningsforum beslutter at legemiddelet innført i Beslutningsforum 28 august 2023, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell pasientgruppe fra beslutningsdato.

Oppsummering
Saken gjelder en indikasjonsutvidelse på alder hvor legemiddelet har blitt metodevurdert for samme indikasjon flere ganger. Prioriteringskriteriene antas å være oppfylt.

Vedlegg og lenker:
1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

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, 04.08.2023

Sak til beslutning: ID2023_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 0,5 til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt

Herved oversendes en sak til beslutning; ID2023_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 0,5 til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.08.2023 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

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

ID2023_059 Dupilumab (Dupixent) til behandling av barn fra 6 måneder til 6 års alder med alvorlig atopisk dermatitt

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.03.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	19.06.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	Mars 2023
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	N.A
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	N.A
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	N.A
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	N.A
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	27.06.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	27.06.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	9 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	27.06.2023
Beslutning i Beslutningsforum	28.08.2023

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: 27. juni 2023

ID2023_059: Dupilumab (Dupixent) Behandling av barn (fra 0,5-6 års alder) med alvorlig atopisk dermatitt

Bakgrunn

Det vises til Bestillerforum for Nye metoder 19.06.2023 hvor det ble bestilt et prisnotat for behandling med dupilumab (Dupixent) av barn (0,5-6år) med alvorlig atopisk dermatitt.

Dupilumab fikk i mars 2023 markedsføringstillatelse av EMA til indikasjonen barn 0,5<6 år med alvorlig atopisk dermatitt som er kandidater for systemisk behandling.

Dupilumab er tidligere innført til behandling av pasienter med alvorlig atopisk dermatitt:

- ID2020_036 Alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år
- ID2019_015 Alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12-17 år
- ID2017_055/ID2018_113/ID2019_082 Alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år

Legemiddelverket har gjort en egnethetsvurdering av metoden. Basert på tidligere metodevurderinger på dette bruksområdet vurderer de at prioriteringskriteriene er tilstrekkelig belyst. Det er ikke forventet en betydelig økning av antall pasienter med denne indikasjonsutvidelsen.

Pristilbud

Sanofi har 27.06.2023 bekreftet følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
132633	Ferdigfylt sprøyte 300 mg*2	15 819,60 NOK	[redacted]
183645	Ferdigfylt sprøyte 200 mg*2	15 819,60 NOK	
582151	Ferdigfylt penn 300mg*2	15 819,60 NOK	
124588	Ferdigfylt penn 200mg*2	15 819,60 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] NOK med tilbudt RHF-AUP og 103 110 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC. Månedskostnaden for Dupixent er om lag [redacted] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket viser til og antar at prioriteringskriteriene er oppfylt for denne indikasjonsutvidelsen.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. Indikasjonsutvidelsen vil medføre en merkostnad, men det forventes ikke et høyt antall nye pasienter.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Beslutningsforum beslutter at legemiddelet innført i Beslutningsforum 28 august 2023, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell pasientgruppe fra beslutningsdato.

Oppsummering

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse på alder hvor legemiddelet har blitt metodevurdert for samme indikasjon flere ganger. Prioriteringskriteriene antas å være oppfylt.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Sivertsen
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n/a	Bestillerforum 19.06.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	27.06.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	27.06.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	9 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 101 – 2023 Ny brukerrepresentant i Beslutningsforum for nye metoder

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

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

Formål

Nye metoder har fire brukerrepresentanter. Det er to brukerrepresentanter i Bestillerforum for nye metoder og to brukerrepresentanter i Beslutningsforum for nye metoder. Brukerrepresentantene kommer fra de regionale brukerutvalgene og oppnevnes for fire år.

En av de nåværende brukerrepresentantene i Beslutningsforum for nye metoder (Knut Georg Hartviksen fra Helse Nord RHF) har sittet ut sin periode på fire år i august 2023. I den forbindelse har sekretariatet for nye metoder kontaktet de regionale brukerutvalgene og bedt om forslag til en brukerrepresentant som kan overta denne rollen fra august 2023.
De regionale brukerutvalgene har foreslått følgende brukerrepresentant fra Helse Nord RHF:

- Arne Vassbotn, i brukerutvalget Helse Nord RHF.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:
Beslutningsforum for nye metoder oppnevner Arne Vassbotn som brukerrepresentant i Nye metoder.

Oslo, 18.08. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968

NYE METODER

Saksnummer: 101-2023

Til:	Beslutningsforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	17.08.2023

Ny brukerrepresentant i Beslutningsforum for nye metoder

Hva saken omhandler i korte trekk

Nye metoder har fire brukerrepresentanter. Det er to brukerrepresentanter i Bestillerforum for nye metoder og to brukerrepresentanter i Beslutningsforum for nye metoder. Brukerrepresentantene kommer fra de regionale brukerutvalgene og oppnevnes for fire år.

En av de nåværende brukerrepresentantene i Beslutningsforum for nye metoder (Knut Georg Hartviksen fra Helse Nord RHF) har sittet ut sin periode på fire år i august 2023. I den forbindelse har sekretariatet for Nye metoder kontaktet de regionale brukerutvalgene og bedt om forslag til en brukerrepresentant som kan overta denne rollen fra august 2023.

De regionale brukerutvalgene har foreslått følgende brukerrepresentant fra Helse Nord RHF:

- Arne Vassbotn, i brukerutvalget Helse Nord RHF.

Forslag til beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder oppnevner Arne Vassbotn som brukerrepresentant i Nye metoder.

Møtedato: 28.08 2023

Vår ref.:
23/00030

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

Sak 102 – 2023 Eventuelt

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968