

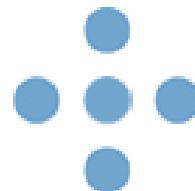
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 20.01.2025

Kl.: 08.00 – 09:30

Sted: Grev Wedels plass 5 eller Teams



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Arne Vassbotn, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Lars Peder Hammerstad, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Hilde Myhren – vararepresentant til helsedirektør

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Direktoratet for medisinske produkter
Kjetil Telle, Folkehelseinstituttet
Anne Marthe Ringerud, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.

Vår ref.:
25/00029

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

Sted/Dato:
Oslo, 20. januar 2025

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 20. januar 2025 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 20. januar 2025 klokka 08:00 – 09:30
Møtested: Grev Wedels plass 5 eller 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 e-post ellen.nilsen@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 001 - 2025 Godkjenning av innkalling og saksliste

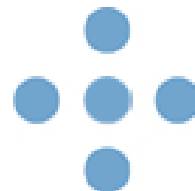
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 20. januar 2025.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 001-2025	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 002-2025	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 9. desember 2024
Sak 003-2025	ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) – ny pris
Sak 004-2025	ID2021_036 Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatiske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi
Sak 005-2025	ID2022_055 Lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling
Sak 006-2025	ID2022_147 Glofitamab (Columvi) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi – ny pris
Sak 007-2025	ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi - ny pris
Sak 008-2025	ID2024_081 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarzinom (OSCC) med tumorer som uttrykker PD-L1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score $\geq 5\%$
Sak 009-2025	ID2017_097 Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) til behandling av polycytæmia vera uten symptomatisk splenomegali – ny pris
Sak 010-2025	ID2018_046 Macimorelin (Ghryvelin) til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne
Sak 011-2025	ID2021_125 Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi
Sak 012-2025	ID2022_038 Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A
Sak 013-2025	ID2024_068 Deflazakort (Deflazacort XGX) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder

Sak 014-2025	ID2024_016 Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD) – ny pris
Sak 015-2025	ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME) – ny pris
Sak 016-2025	ID2022_077 - 098 Legemidler til bruk ved sjeldne sykdommer der finansieringsansvaret er overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten – justering av beslutningsordlyd
Sak 017-2025	Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte 9. desember 2024
Sak 018-2025	Eventuelt

Oslo, 10. januar 2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 002- 2025 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 9. desember 2024

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 9. desember 2024 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 9. desember 2024 godkjennes.

Oslo, 10. januar 2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

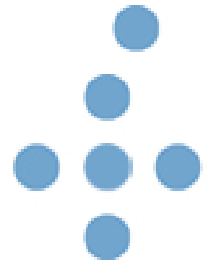
Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 9. desember 2024.

Protokoll - (godkjent)

Vår ref.:
25/00029

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

Sted/Dato:
Oslo, 20.01.2025



Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	09. desember 2024 klokka 08:00 – 09:30
Møtested:	Teams

Tilstede

Navn:	
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Marit Lind	adm. direktør, Helse Nord RHF
Jan Frich	adm direktør, Helse Midt-Norge RHF
<i>Observatører:</i>	
Arne Vassbotn	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Lars Peder Hammerstad	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
<i>Sekretariatet:</i>	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for nye metoder
Michael Vester	spesialrådgiver, Sekretariatet for nye metoder
Sjur Aulesjord Olsen	rådgiver, Sekretariatet for nye metoder
Nina Olkvam	kommunikasjonsrådgiver, Helse Sør-Øst RHF
Christina Sivertsen	fung. rådgiver Sekretariatet for nye metoder
Morten Søndena	fung. rådgiver Sekretariatet for nye metoder
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Bjørn Egil Vikse	fagdirektør, Helse Vest RHF
Ulrich Spreng	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Trude Basso	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Direktoratet for medisinske produkter
Anne Marthe Ringerud	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Hilde Myhren, divisjonsdirektør, Helsedirektoratet
	Kjetil Telle, områdedirektør Folkehelseinstituttet

Sak 143-2024 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 144-2024 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 18. november 2024

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 18. november 2024 godkjennes.

Sak 145-2024 ID2021_038 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall - revurdering

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi innføres for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknutepositiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 146-2024 ID2023_054 Dabrafenib og trametinib i kombinasjon til behandling av barn som er 1 år eller eldre og som har BRAF V600E-mutasjonspositivt:

- lavgradig gliom som trenger systemisk behandling eller
- høygradig gliom som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi minst 1 gang

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Alle tilgjengelige formuleringer av kombinasjonen dabrafenib og trametinib innføres som behandling av barn som er 1 år eller eldre og som har BRAF V600E-mutasjonspositiv:
 - lavgradig gliom som trenger systemisk behandling eller
 - høygradig gliom som tidligere har fått stråle- og/eller kjemoterapi minst 1 gang
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 147-2024 ID2018_080 Rucaparib (Rubraca) som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne med fremskreden (FIGO stadier III og IV) høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har respons (fullstendig eller partiell) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Rucaparib (Rubraca) innføres ikke som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne med fremskreden (FIGO stadier III og IV) høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har respons (fullstendig eller partiell) etter fullføring av førstelinje platinabasert kjemoterapi.
2. Det er ikke dokumentert fordeler med rucaparib som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn lignende innførte behandlingsalternativer.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlinger med leverandør.

Sak 148-2024 ID2017_068 Rucaparib (Rubraca) som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne med platinasensitiv residiverende høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har respons (fullstendig eller partiell) på platinabasert kjemoterapi

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Rucaparib (Rubraca) innføres ikke som monoterapi for vedlikeholdsbehandling av voksne med platinasensitiv residiverende høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær peritoneal kreft som har respons (fullstendig eller partiell) på platinabasert kjemoterapi.
2. Det er ikke dokumentert fordeler med rucaparib som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn lignende innførte behandlingsalternativer.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlinger med leverandør.

Sak 149-2024 ID2018_018/ID2018_078 Deksmetomidin til sedasjon av pasienter i intensivbehandling når sedasjonsnivå ikke må være lavere enn at pasienten responderer på verbal stimulering (tilsvarende Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til -3) og for sedasjon av ikke-intuberte pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske prosedyrer som krever sedasjon, dvs. prosedyre eller moderat sedasjon

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Deksmetomidin innføres til sedasjon av pasienter i intensivbehandling når sedasjonsnivå ikke må være lavere enn at pasienten responderer på verbal stimulering (tilsvarende Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) 0 til -3), og for sedasjon av ikke-intuberte pasienter før og/eller under diagnostiske eller kirurgiske/medisinske prosedyrer som krever moderat sedasjon.
2. Det forutsettes samme prisnivå som den prisen som er grunnlaget for beslutningene.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 150-2024 ID2022_111 Ublituksimab (Briumvi) til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert av kliniske funn eller bildefunn

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Ublituksimab (Briumvi) innføres til behandling av voksne pasienter med relapsende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert av kliniske funn eller bildefunn, når annet, rimeligere anti-CD20-antistoff er vurdert uegnet.
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 oppstart av neste avtaleperiode for MS-anbudet, tentativt 01.05.2025.

Sak 151-2024 ID2023_104 Mavakamten (Camzyos) til behandling av symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne pasienter

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Mavakamten (Camzyos) innføres ikke til behandling av symptomatisk (New York Heart Association, NYHA, klasse II-III) obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati (oHCM) hos voksne pasienter.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 152-2024 ID2024_044 Ivakaftor (Kalydeco) som monoterapi til barn 1-4 måneder (fra 3 kg) med cystisk fibrose, som har en av følgende mutasjoner i CFTR-genet: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Ivakaftor (Kalydeco) innføres som monoterapi til barn 1-4 måneder (fra 3 kg) med cystisk fibrose, som har en av følgende mutasjoner i CFTR-genet: R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R
2. Beslutningen er knyttet til en alternativ prisavtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen for aktuell pasientpopulasjon kan tas i bruk fra 15.01.2025.

Sak 153-2024 ID2023_060 Buprenorfin (Espranor) som substitusjonsbehandling for opioidavhengighet, innenfor et rammeverk for medisinsk, sosial og psykologisk behandling, til voksne og ungdommer i alderen 15 år og eldre som har samtykket til behandling for avhengighet

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Buprenorfin (Espranor) innføres som substitusjonsbehandling for opioidavhengighet, innenfor et rammeverk for medisinsk, sosial og psykologisk behandling, til voksne og ungdommer i alderen 15 år og eldre som har samtykket til behandling for avhengighet

Følgende vilkår gjelder:

Når ingen av de andre tilgjengelige formuleringer på buprenorfin eller andre substitusjonslegemidler kan brukes av medisinske årsaker (f.eks. dokumenterte overfølsomhetsreaksjoner, andre plagsomme eller alvorlige bivirkninger, eller spesielle medisinske tilstander).

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

3. Behandlingen kan tas i bruk tidligst fra 01.11.2025, da ny avtale og pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 154-2024 ID2022_009 Tebentafusp (Kimmtrak) som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom

Beslutning:

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

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

1. Tebentafusp (Kimmtrak) innføres ikke som monoterapi til behandling av humant leukocyttantigen (HLA)-A*02:01-positive voksne pasienter med ikke-resektabelt eller metastatisk uvealt melanom.
2. Det er ikke dokumentert at behandling med tebentafusp medfører en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til tilbudt pris.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 155-2024 ID2021_062 Selumetinib (Koselugo) til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre – ny pris

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Selumetinib (Koselugo) innføres ikke til behandling av symptomatiske, inoperable pleksiforme neurofibromer (PN) hos pediatriske pasienter med neurofibromatose type 1 (NF1) i alderen 3 år og eldre.

2. Ny tilbudt pris er fortsatt for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør. Det bes om at det vurderes en alternativ prisavtale.

Sak 156-2024 ID2024_041 Kabozantinib (Cabometyx) til behandling av pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelige for kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål og som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi

Beslutning:

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

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

1. Kabozantinib (Cabometyx) innføres til behandling av pasienter med osteosarkom som ikke er tilgjengelige for kirurgi eller annen lokalbehandling med kurativt siktemål og som har fullført minst en linje med standard kjemoterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 157-2024 ID2023_088 Aztreonam avibaktam (Emblaveo) til behandling av følgende infeksjoner hos voksne pasienter: Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI), komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), sykehuservervet pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) samt infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Aztreonam avibaktam (Emblaveo) innføres til behandling av følgende infeksjoner hos voksne pasienter:
 - komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI)
 - komplisert urinveisinfeksjon (cUVI)
 - sykehuservrevet pneumoni (HAP), inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP)
 - infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter
2. Aztreonam avibaktam (Emblaveo) kan brukes som et siste alternativ når resistensbestemmelse angir sannsynlig effekt, og andre behandlingsmuligheter er forsøkt eller er uegnet.
3. Behandlingen skal skje i tråd med nasjonale retningslinjer for korrekt bruk av antimikrobielle midler, og etter konferering med spesialist i infeksjonsmedisin.
4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
5. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.02.2025.

Sak 158-2024 ID2021_090 Fluocinolonacetonid (Iluvien) til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Fluocinolonacetonid (Iluvien) innføres til forebygging av tilbakefall av tilbakevendende ikke-infeksiøs uveitt som rammer øyets bakre segment.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.01.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 159-2024 Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 18. november 2024

Beslutninger fra interregionalt fagdirektørmøte 18. november 2024 tas til orientering og nettsidene til nye metoder oppdateres i henhold til fagdirektørens beslutning/konklusjon.

Sak 160-2024 Eventuelt

Vurdering av habilitet hos fageksperter til DMP sine metodevurderinger ble diskutert. Det settes i gang et arbeid som ser mot arbeidet i Skandinavia og Europa.

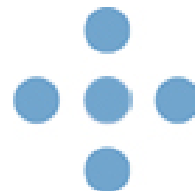
Oslo 20. januar 2025

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Jan Frich
Helse Midt-Norge RHF

Marit Lind
Helse Nord RHF



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 003 – 2025 ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) – ny pris

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin som førstelinjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) – ny pris

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Durvalumab (Imfinzi) innføres i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)
2. Innføringen er knyttet til en pris-volum-avtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan potensielt tas i bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for onkologianskaffelsen, tentativt 01.10.2025. Så lenge det eksisterer volumavtale for dette bruksområdet, skal imidlertid kun anbudsvinner av den aktuelle konkurransen (ES-SCLC) benyttes. Det vil fremgå av Sykehusinnkjøp sine til enhver tid gjeldende anbefalinger hvilket legemiddel som skal benyttes for nye pasienter til den aktuelle indikasjonen.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

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

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

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

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, notat fra DMP og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

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

Innføringen er knyttet til en pris-volum-avtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Behandlingen kan potensielt tas i bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for onkologianskaffelsen, tentativt 01.10.2025. Så lenge det eksisterer volumavtale for dette bruksområdet, skal imidlertid kun vinner av aktuell sammenligningsgruppe (ES-SCLC) benyttes. Det vil fremgå av Sykehusinnkjøp sine til enhver tid gjeldende anbefalinger hvilket legemiddel som skal benyttes for nye pasienter til den aktuelle indikasjonen.

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 pristilbud for et nytt bruksområde til et legemiddel som allerede er innført i systemet for Nye metoder.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har gjennomført en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet for ID2020_010 Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjonsbehandling med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til behandling av voksne med småcellet lungekreft, utbredt sykdom (SCLC-ED), og godkjent preparatomtale.

Durvalumab er innmeldt i PD-(L)1 ordningen, men som det fremgår av «Rammer for ordningen Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler» tilsendt leverandørene er det unntak for situasjoner som denne:

«For indikasjoner som er innført med alternative avtaler som innebærer en lavere pris enn det som fremgår av tabellen over, vil det spesifikke bruksområdet være unntatt fra ordningen, da BF-GIP angitt i tabell over ikke anses som kostnadseffektivt nivå.»

På bakgrunn av dette er den foreliggende metoden ikke direkte omfattet av PD-(L)1-ordningen.

Alternativ avtale

Atezolizumab (Tecentriq) er innført til den aktuelle indikasjonen med en volumbasert avtale ved beslutning i Beslutningsforum 27.09.2021 (ID2019_044).

I konkurransebestemmelsene for åpen anbudskonkurranse 2407 Onkologi er atezolizumab og durvalumab vurdert som sammenlignbare for aktuell indikasjon:

«Atezolizumab + kjemoterapi og durvalumab + kjemoterapi vil bli sammenlignet med hverandre for førstelinjehandling av småcellet lungekreft med utbredt sykdom.»

Det foreligger konseptgodkjenning for volumbasert avtale for atezolizumab ved denne indikasjonen fra Interregionalt fagdirektørmøte 22.04.2021.

Sykehusinnkjøp har mottatt et nytt pristilbud fra AstraZeneca, som er knyttet til en volumbasert avtale tilsvarende som for atezolizumab (ID2019_044), og har utarbeidet et nytt prisnotat basert på dette.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Metoden har tidligere vært behandlet i Beslutningsforum for nye metoder (22.05.2023), hvor følgende beslutning ble fattet:

1. Durvalumab (Imfinzi) innføres ikke i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør

Durvalumab (Imfinzi) er dessuten tidligere besluttet innført i Nye metoder ved følgende indikasjoner:

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC):

- Som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 på $\geq 1\%$ av tumorcellene, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

Galleveiskreft (BTC):

- I kombinasjon med gemcitabin og cisplatin som førstelinjehandling av voksne med inoperabel eller metastatisk galleveiskreft (BTC).

Hepatocellulært karsinom (HCC):

- Som monoterapi til førstelinjehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).
- I kombinasjon med tremelimumab som førstelinjehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC).

Endometriekreft:

- I kombinasjon med karboplatin og paklitaxel som førstelinjehandling hos voksne med primær avansert eller tilbakevendende endometriekreft som er kandidater for systemisk behandling, etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med durvalumab som monoterapi ved endometriekreft som er «mismatch repair deficient» (dMMR).

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

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

Alvorlighet og prognosetap

Det er ikke beregnet alvorlighet og prognosetap

Pasientgrunnlag i Norge

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

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Ved ES-SCLC gis kjemoterapi i kombinasjon med immunterapi uten konkomitant radioterapi. Atezolizumab (Tecentriq) er innført til behandling i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC); NyeMetoder (ID2019_044).

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

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Durvalumab (Imfinzi) i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som førstelinjehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Virkningsmekanisme

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

Dosering

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

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

Bivirkninger

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

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

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

Effektdokumentasjon fra Legemiddelverkets notat

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

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

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

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

^a Oppfølgingsanalyser av OS, PFS, ORR og DoR ved data-cut-off 27. januar 2020.

^b Analysen ble utført ved bruk av en stratifisert log-rank-test, justert for planlagt platinabehandling i syklus 1 (karboplatin eller cisplatin), og ved bruk av tilnærmingen med rank-tester for sammenheng.

^c Ved interimanalysen (data-cut-off 11. mars 2019) var p-verdien for OS 0,0047, som oppfylte grensen for å erklære statistisk signifikans på 0,0178 for en 4 % total 2-siders alfa, basert på en «alpha spending function» av Lan-DeMets, med en O'Brien-Fleming-type grense med det faktiske antallet observerte hendelser.

^d Bekreftet objektiv respons.

^e Post-hoc-analyse.

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

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

Helseøkonomi

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

Atezolizumab (Tecentriq) er innført til indikasjonen i en pris-volum-avtale. Sykehusinnkjøp har tilbudt Astra Zeneca tilsvarende betingelser.

Pristilbud

AstraZeneca har 02.12.2024 tilbudt følgende pris for 5 892 hetteglass^:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
059211	Inf.kons 50 mg/ml, 10 ml	33 794,30 NOK	
059211	Gjeldende anbudspris 2407 Onkologi	33 794,30 NOK	

^ Alternativ prisavtale gjelder

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP for førstelinjebehandling med Imfinzi til ES-SCLC. Med maksimalpris er årskostnaden 1 422 981 NOK, og med dagens anbudspris for Imfinzi ville årskostnaden vært [REDACTED]. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 500 mg i kombinasjon med kjemoterapi hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg hver 4. uke som monoterapi i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imfinzi er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Imfinzi gis i kombinasjon med karboplatin og etoposid, men årskostnaden over reflekterer kun kostnaden til durvalumab.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2020_010):

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	25.04.2023		
2 (dette)	02.12.2024		

Kostnadseffektivitet

Det fremgår av åpen anbudskonkurranse 2407 Onkologi at atezolizumab og durvalumab vurdert som sammenlignbare for aktuell indikasjon:

«Atezolizumab + kjemoterapi og durvalumab + kjemoterapi vil bli sammenlignet med hverandre for førstelinjebehandling av småcellet lungekreft med utbredt sykdom.»

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnadene til intravenøs behandling med atezolizumab + kjemoterapi og durvalumab + kjemoterapi

Atezolizumab ble innført i Beslutningsforum til ES-SCLC [REDACTED]
[REDACTED] RHF-AUP, og årskostnad [REDACTED] RHF-AUP.

Månedskostnad for hhv. atezolizumab og durvalumab for ES-SCLC:

Legemiddel	Månedskostnad (RHF-AUP inkl. mva.)
Atezolizumab (Tecentriq) (dagens anbudspris i 2407 Onkologi)	[REDACTED]
Durvalumab (Imfinzi), tilbud datert 02.12.2024	[REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Dersom durvalumab blir innført til om lag samme pris som atezolizumab for de aktuelle pasientene, vil budsjettvirkningene bli ubetydelige.

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

Det foreligger en volumbasert avtale for førstelinjebehandling med atezolizumab for ES-SCLC, og durvalumab er ansett som sammenlignbar med atezolizumab for denne populasjonen. Den foreslåtte avtalen er en volumbasert avtale, der det tilbys to ulike priser. Den lave prisen gjelder først for et gitt antall pakninger i en 12 måneders periode, og prisen blir deretter satt opp til gjeldende anbudspris for de neste pakningene som selges i løpet av den resterende tiden av perioden.

Konseptgodkjenning

Det foreligger konseptgodkjenning for atezolizumab ved ES-SCLC fra Interregionalt fagdirektørmøte 22.04.2021:

Fagdirektørene ser at det er betydelige utfordringer ved å inngå volumbaserte prisavtaler i situasjoner der legemidler allerede er i konkurranse med andre legemidler, og det dessuten forventes konkurranse for den aktuelle indikasjonen.

- Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnads-effektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, hvordan avtalen kan håndteres i neste anbudsperiode mm.*
- Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.*
- En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden*
- Sykehusinnkjøp kommer tilbake med en egen sak som oppsummerer det administrative mer-arbeidet knyttet til saker med denne kompleksiteten.*

Konseptgodkjenningen gjelder implisitt også for durvalumab ved den aktuelle indikasjonen.

Sykehusinnkjøp HF sin vurdering

Det er tidligere vurdert at en volumbasert avtale er egnet for innføring av atezolizumab til ES-SCLC. Spesialistgruppen har vurdert at durvalumab er sammenlignbar med atezolizumab for denne indikasjonen. Sykehusinnkjøp vurderer at det aktuelle volumet som er beregnet å dekke behandling av de aktuelle pasientene med ES-SCLC, tilsvarer volumet som er avtalt for atezolizumab. Med den tilbudte

prisen er behandling med durvalumab [REDACTED]

Utforming av foreslått avtale

Aktuell avtaletekst, i form av bilag til rammeavtale, er publisert i forbindelse med konkurranse-dokumentene for 2407 Onkologi, og AstraZeneca er derfor kjent med denne.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom durvalumab blir besluttet innført i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) på møte i Beslutningsforum 21.01.2025, kan legemiddelet potensielt tas i bruk ved neste avtalestart, tentativt 01.10.2025 (selv volumavtalen har oppstart 1. november hvert år). Det vil imidlertid bare inngås avtale med den av leverandørene som leverer det beste tilbudet i den aktuelle sammenligningsgruppen. Det vil fremgå av Spesialistgruppens anbefalinger hvilket av de to legemidlene som skal benyttes for nye pasienter til den aktuelle indikasjonen i kommende avtaleperiode (2507 Onkologi).

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Aktuell indikasjon [anbefalt](#) av NT-rådet, se tabell.

Danmark: 25.09.2024: Medicinrådet [anbefaler](#) durvalumab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadiet. Anbefalingen gjelder patienter i god almentilstand (performancestatus 0 eller 1).

Skottland (SMC): 08.11.2021: [Ikke innført](#). Leverandør har ikke levert dokumentasjon for aktuell indikasjon.

England (NICE/NHS): 25.11.2020: [Ikke innført](#). NICE is unable to make a recommendation on durvalumab (Imfinzi) in combination for untreated extensive-stage small-cell lung cancer in adults because AstraZeneca withdrew its evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.

Oppsummering

DMP har ikke estimert relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av durvalumab til ES-SCLC, men dette foreligger for atezolizumab, og Spesialistgruppen anser de to legemidlene for sammenlignbare som førstelinjebehandling ved småcellet lungekreft med utbredt sykdom. Med tilbudt pris er årskostnaden for Imfinzi til denne bruken [REDACTED]

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

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

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	13.02.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	30.03.2020
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	04.05.2023
Første beslutning i Beslutningsforum	22.05.2023
Andre beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	Ikke aktuelt	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.05.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	06.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	565 dager hvorav 561 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 06. desember 2024

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

Bakgrunn

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

Atezolizumab (Tecentriq) er innført til den aktuelle indikasjonen med en volumbasert avtale ved beslutning i Beslutningsforum 27.09.2021 (ID2019_044).

I konkurransebestemmelsene for åpen anbudskonkurranse 2407 Onkologi er atezolizumab og durvalumab vurdert som sammenlignbare for aktuell indikasjon:

«Atezolizumab + kjemoterapi og durvalumab + kjemoterapi vil bli sammenlignet med hverandre for førstelinjebehandling av småcellet lungekreft med utbredt sykdom.»

Det foreligger konseptgodkjenning for volumbasert avtale for atezolizumab ved denne indikasjonen fra Interregionalt fagdirektørmøte 22.04.2021.

ID2020_010 er tidligere blitt behandlet i Beslutningsforum. Det vises derfor også til prisnotat datert 25.04.2023 og til beslutning i Beslutningsforum 22.05.2023 for aktuell indikasjon for durvalumab. Den gang var pristilbudet, etter leverandørens ønske, ikke basert på alternativ avtale:

1. Durvalumab (Imfinzi) innføres ikke i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (SCLC-ED)
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør



Godkjent indikasjon (ved ES-SCLC):

Imfinzi i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin er indisert som første-linjebehandling hos voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Durvalumab er innmeldt i PD-(L)1 ordningen, men som det fremgår av «Rammer for ordningen Forenklet vurdering av PD-(L)1 legemidler» tilsendt leverandørene er det unntak for situasjoner som denne:

«For indikasjoner som er innført med alternative avtaler som innebærer en lavere pris enn det som fremgår av tabellen over, vil det spesifikke bruksområdet være unntatt fra ordningen, da BF-GIP angitt i tabell over ikke anses som kostnadseffektivt nivå.»

Sykehusinnkjøp har nå mottatt et nytt pristilbud fra AstraZeneca, som er knyttet til en volumbasert avtale tilsvarende som for atezolizumab (ID2019_044).

Det fremgår av konkurransegrunnlaget for 2407 Onkologi at 5892 hetteglass durvalumab 500 mg (varenummer 059211) dekker det samme behandlingsbehovet som nåværende volumavtale for atezolizumab 1200 mg/1875 mg (2275 pakninger av varenummer 096201 og 448992).

Pristilbud

AstraZeneca har 02.12.2024 tilbudt følgende pris for 5 892 hetteglass[^]:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
059211	Inf.kons 50 mg/ml, 10 ml	33 794,30 NOK	
059211	Gjeldende anbudspris 2407 Onkologi	33 794,30 NOK	

[^] Alternativ prisavtale gjelder

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP for førstelinjebehandling med Imfinzi til ES-SCLC. Med maksimalpris er årskostnaden 1 422 981 NOK, og med dagens anbudspris for Imfinzi ville årskostnaden vært [redacted]. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 500 mg i kombinasjon med kjemoterapi hver 3. uke (21 dager) i 4 sykluser, etterfulgt av 1 500 mg hver 4. uke som monoterapi i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imfinzi er om lag [redacted] RHF-AUP.

Imfinzi gis i kombinasjon med karboplatin og etoposid, men årskostnaden over reflekterer kun kostnaden til durvalumab.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2020_010):

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	25.04.2023		
2 (dette)	02.12.2024		

Kostnadseffektivitet

Det fremgår av åpen anbudskonkurranse 2407 Onkologi at atezolizumab og durvalumab vurdert som sammenlignbare for aktuell indikasjon:

«Atezolizumab + kjemoterapi og durvalumab + kjemoterapi vil bli sammenlignet med hverandre for førstelinjebehandling av småcellet lungekreft med utbredt sykdom.»



Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnadene til intravenøs behandling med atezolizumab + kjemoterapi og durvalumab + kjemoterapi

Atezolizumab ble innført i Beslutningsforum til ES-SCLC [REDACTED]
[REDACTED] RHF-AUP, og årskostnad [REDACTED] RHF-AUP.

Månedskostnad for hhv. atezolizumab og durvalumab for ES-SCLC:

Legemiddel	Månedskostnad (RHF-AUP inkl. mva.)
Atezolizumab (Tecentriq) (dagens anbudspris i 2407 Onkologi)	[REDACTED]
Durvalumab (Imfinzi), tilbud datert 02.12.2024	[REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Dersom durvalumab blir innført til om lag samme pris som atezolizumab for de aktuelle pasientene, vil budsjettvirkningene bli ubetydelige.

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

Det foreligger en volumbasert avtale for førstelinjebehandling med atezolizumab for ES-SCLC, og durvalumab er ansett som sammenlignbar med atezolizumab for denne populasjonen. Den foreslåtte avtalen er en volumbasert avtale, der det tilbys to ulike priser. Den lave prisen gjelder først for et gitt antall pakninger i en 12 måneders periode, og prisen blir deretter satt opp til gjeldende anbudspris for de neste pakningene som selges i løpet av den resterende tiden av perioden.

Konseptgodkjenning

Det foreligger konseptgodkjenning for atezolizumab ved ES-SCLC fra Interregionalt fagdirektørmøte 22.04.2021:

Fagdirektørene ser at det er betydelige utfordringer ved å inngå volumbaserte prisavtaler i situasjoner der legemidler allerede er i konkurranse med andre legemidler, og det dessuten forventes konkurranse for den aktuelle indikasjonen.

- Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnads-effektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, hvordan avtalen kan håndteres i neste anbudsperiode mm.*
- Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.*
- En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden*
- Sykehusinnkjøp kommer tilbake med en egen sak som oppsummerer det administrative mer-arbeidet knyttet til saker med denne kompleksiteten.*

Konseptgodkjenningen gjelder implisitt også for durvalumab ved den aktuelle indikasjonen.

Sykehusinnkjøp HF sin vurdering

Det er tidligere vurdert at en volumbasert avtale er egnet for innføring av atezolizumab til ES-SCLC. Spesialistgruppen har vurdert at durvalumab er sammenlignbar med atezolizumab for denne indikasjonen. Sykehusinnkjøp vurderer at det aktuelle volumet som er beregnet å dekke behandling av de aktuelle pasientene med ES-SCLC, tilsvarer volumet som er avtalt for atezolizumab. Med den tilbudte



prisen er behandling med durvalumab [REDACTED]

Utforming av foreslått avtale

Aktuell avtaletekst, i form av bilag til rammeavtale, er publisert i forbindelse med konkurranse-dokumentene for 2407 Onkologi, og AstraZeneca er derfor kjent med denne.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom durvalumab blir besluttet innført i kombinasjon med etoposid og enten karboplatin eller cisplatin til førstelinjebehandling av voksne med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) på møte i Beslutningsforum 21.01.2025, kan legemiddelet potensielt tas i bruk ved neste avtalestart, tentativt 01.10.2025 (selve volumavtalen har oppstart 1. november hvert år). Det vil imidlertid bare inngås avtale med den av leverandørene som leverer det beste tilbudet i den aktuelle sammenligningsgruppen. Det vil fremgå av Spesialistgruppens anbefalinger hvilket av de to legemidlene som skal benyttes for nye pasienter til den aktuelle indikasjonen i kommende avtaleperiode (2507 Onkologi).

Informasjon om refusjon av durvalumab (Imfinzi) i andre land

Sverige: Aktuell indikasjon anbefalt av NT-rådet, se tabell¹.

Danmark: 25.09.2024: Medicinrådet **anbefaler** durvalumab i kombination med kemoterapi til behandling af patienter med småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie. Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (performancestatus 0 eller 1).²

Skottland (SMC): 08.11.2021: Ikke innført. Leverandør har ikke levert dokumentasjon for aktuell indikasjon³.

England (NICE/NHS): 25.11.2020: Ikke innført. NICE is unable to make a recommendation on durvalumab (Imfinzi) in combination for untreated extensive-stage small-cell lung cancer in adults because AstraZeneca withdrew its evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission⁴.

Oppsummering

DMP har ikke estimert relativ effekt eller kostnadseffektivitet for bruk av durvalumab til ES-SCLC, men dette foreligger for atezolizumab, og Spesialistgruppen anser de to legemidlene for sammenlignbare som førstelinjebehandling ved småcellet lungekreft med utbredt sykdom. Med tilbudt pris er årskostnaden for Imfinzi til denne bruken [REDACTED]

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennem Kolmos
Medisinsk rådgiver

¹ <https://samverkanlakemedel.se/lakemedel--ordnat-inforande/nt-radets-rekommendationer/nt-radets-generella-rekommendation-for-pd-l1-hammare>

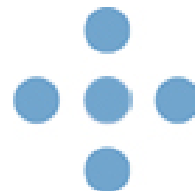
² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/d/durvalumab-imfinzi-i-kombination-med-etoposide-og-enten-carboplatin-eller-cisplatin-es-sclc>

³ <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/durvalumab-imfinzi-nonsub-smc2434/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta662>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	Ikke aktuelt	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.05.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	06.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	565 dager hvorav 561 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 004 – 2025 ID2021_036 Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi

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_036 Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Blinatumomab (Blinicyto) innføres som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.
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 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_036 *Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatrike pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi*

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

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_036 Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi

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 Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Blinatumomab (Blinicyto) innføres som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.

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, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Saken gjelder en indikasjonsutvidelse for et allerede besluttet innført legemiddel i systemet for Nye metoder.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har gjennomført en forenklet metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, med en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene, nytte og alvorlighet. Leverandøren Amgen har ikke levert dokumentasjon til metodevurderingen. Metodevurderingen tar derfor utgangspunkt i offentlig tilgjengelig informasjon om blinatumomab, med særlig vekt på EMAs vurderinger, samt informasjon som framkommer i en søknad om gruppeunntak fra Barne- og ungdomsklinikken ved Haukeland universitetssjukehus.

Dagens standardbehandling for aktuell pasientpopulasjon er induksjonsbehandling og tre blokker/sykluser med konsoliderende cellegiftbehandling (HC1, HC2 og HC3), eventuelt etterfulgt av stamcelletransplantasjon.

Behandling med Blincyto, i henhold til SPC, vil erstatte tredje blokk/syklus av konsoliderende cellegiftbehandling (HC3). Barne- og ungdomsklinikken ved Haukeland universitetssjukehus har søkt om gruppeunntak for aktuelle pasienter så lenge denne saken er til behandling i Nye metoder. I gruppeunntakssøknaden er det foreslått at en syklus med behandling med Blincyto skal erstatte både HC2 og HC3. For noen pasienter åpnes det også for at det kan gis to sykluser med Blincyto, etter nøye individuelle vurderinger.

Blinatumomab (Blincyto) er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.

Sykehusinnkjøp HF har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Blinatumomab er tidligere besluttet innført ved følgende indikasjon (ID2019_118, beslutningsdato 22.11.2021).

1. Blinatumomab (Blincyto) innføres som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$ under følgende vilkår:

1. sykdommen er i første fullstendige remisjon
2. behandlingen gjennomføres i tråd med anbefalingene i Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, og kun én kur blinatumomab skal benyttes etter konsolidering.
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 15.12.2021, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Blinatumomab er dessuten besluttet *ikke* innført ved følgende indikasjon (ID2015_013, beslutningsdato 13.06.2016)

1. Blinatumomab (Blincyto) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
2. Kunnskapsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å beregne kostnadseffektivitet og effektforskjeller, og merkostnader er ukjente.

Fra metodevurdering

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Blincyto (blinatumomab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av blinatumomab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum for nye metoder. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonsutvidelsen.

DMP bestilte dokumentasjon til metodevurderingen 22.02.2021 fra rettighetshaver, Amgen. Amgen har imidlertid ikke sendt inn dokumentasjon, og DMP har heller ikke mottatt noen konkret tidsplan for når Amgen estimerer å sende inn dokumentasjon for dette oppdraget. DMPs vurdering tar derfor utgangspunkt i offentlig tilgjengelig informasjon om blinatumomab, med særlig vekt på EMAs vurderinger, samt informasjon som framkommer i en søknad om gruppeunntak fra Barne- og ungdomsklinikken ved Haukeland universitetssjukehus.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	<p>ID2021_036.</p> <p>Oppdrag om metodevurdering ble opprinnelig gitt av Bestillerforum for nye metoder 22.03.2021. Saken ble revurdert av Bestillerforum 23.09.2024, med bakgrunn i mottatt søknad om gruppeunntak i Helse Vest RHF og at Amgen ikke har levert dokumentasjon for en metodevurdering, og oppdraget ble da oppdatert til:</p> <p><i>En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi (ID2021_036). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</i></p>
Legemiddelfirma	Amgen Europe B. V.
Preparat	Blincyto
Virkestoff	Blinatumomab
ATC-kode	L01FX07
Aktuell indikasjon	<p>Blinatumomab (Blincyto) er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.</p> <p>Blinatumomab fikk første MT i Norge i 2015, og MT 24.06.2021 for indikasjonsutvidelsen denne metodevurderingen gjelder. Blinatumomab ble tilkjent «<i>orphan</i>» status av EU-kommisjonen (24.07.2009) for behandling av ALL, og aktuell indikasjon faller inn under denne statusen (1).</p>
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p>Blinatumomab (Blincyto) er indisert:</p> <ul style="list-style-type: none">- som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-celleprekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg. <p><u>ID2015_013</u>: Besluttet ikke innført 13.06.2016 (OBS – den godkjente indikasjonen har senere blitt endret).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (<i>Minimal Residual Disease</i>) større enn eller lik 0,1 %. <p><u>ID2019_118</u>: Besluttet innført 22.11.2021, under definerte vilkår.</p> <ul style="list-style-type: none"> - som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. <p><u>ID2021_047</u>: Firma har ikke sendt inn dokumentasjon til metodevurdering.</p>
Virkningsmekanisme	<p>Blinatumomab er et bispesifikt, T-celleaktivatormolekyl som binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av B-celler og til CD3 på overflaten av T-celler. Det aktiverer endogene T-celler ved å binde CD3 i T-cellerreseptor (TCR)-komplekset med CD19 på benigne og maligne B-celler. Antitumoraktiviteten ved blinatumomab-immunterapi er ikke avhengig av T-celler med spesifikk TCR, eller peptidantistoff som er presentert av kreftceller, men er polyklonalt av natur og uavhengig av humane leukocyttantigen (HLA)-molekyler på målceller. Blinatumomab medierer dannelsen av en cytolytisk synapse mellom T-cellen og tumorcellen, og frigjør proteolytiske enzymer som dreper både prolifererende celler og celler i hvilefase. Blinatumomab er forbundet med forbigående oppregulering av celleadhesjonsmolekyler, produksjon av cytolytiske proteiner, frigjøring av inflammatoriske cytokiner og proliferering av T-celler, og resulterer i eliminering av CD19-positive-celler.</p>
Dosering	<p>En enkeltstående behandlingssyklus er 28 dager (4 uker) med kontinuerlig infusjon.</p> <p>Anbefalte daglige doseringer basert på kroppsvekt for pediatriske pasienter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kroppsvekt ≥ 45 kg (fastdoseringer): 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ - Kroppsvekt < 45 kg (dosering basert på kroppsoverflateareal): 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ (ikke overskrid 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$) <p>I preparatomtalen er det angitt at pediatriske pasienter med høyrisiko første residiv B-celleprekursor ALL kan motta én syklus av blinatumomab-behandling etter induksjon og to blokker (sykluser) av konsoliderende cellegiftbehandling.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	<p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nei <input checked="" type="checkbox"/></p>
Annen relevant informasjon	<p>Det har kommet inn søknad til Helse Vest RHF om unntak på gruppenivå for bruk av blinatumomab hos barn (pasienter < 18 år) med høyrisiko residiv av CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL), gitt i forkant av en stamcelletransplantasjon. Doseringen omtalt i søknaden er én syklus blinatumomab, gitt etter induksjons- og første konsolideringsbehandling, ev. maksimalt to sykluser hos selekterte pasienter.</p> <p>DMP bemerker at foreslått bruk i søknaden ikke er helt i samsvar med anbefalt bruk som beskrevet i preparatomtalen til blinatumomab, der det angis at pasientene kan motta én syklus av blinatumomab etter induksjon og to blokker (sykluser) med konsoliderende cellegiftbehandling.</p>
Rabatterte legemiddelpriser	<p>Det foreligger en forhandlet, rabattert legemiddelpris på blinatumomab. Legemiddelkostnader basert på konfidensiell pris vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.</p>

Bakgrunn

Sykdom

Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved ukontrollert vekst av umodne hvite blodceller (leukocytter) i beinmargen. Sykdommen deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av de ulike celletypene, og begge typer finnes i myelogen og lymfatisk form. Ved akutt leukemi skjer sykdomsutviklingen svært hurtig. Akutt leukemi deles inn i to hovedgrupper, der akutt lymfatisk leukemi (ALL) utgjør den ene av dem (2). Akutt leukemi er den hyppigste kreftformen hos barn, og ALL utgjør cirka 85 % av tilfellene. Kreftcellene utgår fra umodne lymfocytter (forstadier til B- eller T-lymfocytter), i sjeldne tilfeller fra modne B-celler. ALL er vanligst hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. Sykdommen har som oftest en gunstig prognose (3).

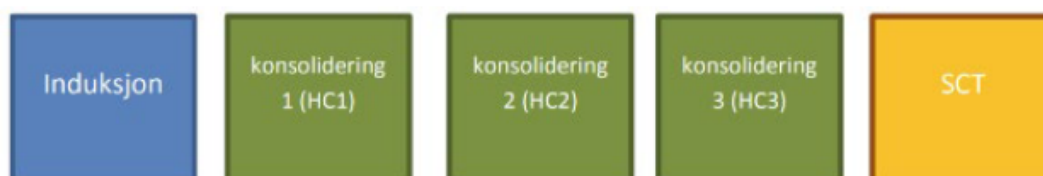
Pasientanslag

Kreft hos barn og unge er sjelden. I 2023 var det 214 nye tilfeller av kreft hos barn under 18 år i Norge, og av disse var det 54 barn/unge (0-17 år) som fikk akutt leukemi.

Blinatumomab er godkjent for en undertype av B-prekursor ALL, såkalt Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL, hos pediatriske pasienter med høyrisiko første residiv, som en del av konsolideringsterapi. I gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF er det oppgitt at antall pasienter nasjonalt med aktuell diagnose er estimert til 1-2 pasienter årlig.

Dagens behandling

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, sist oppdatert i mai 2020 (4). Generelt foregår behandling av ALL etter felles nordiske retningslinjer, og det finnes egne behandlingsprotokoller for ALL hos barn. Det angis i gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF, at barn med første residiv av B-ALL som oppfyller kriteriene for høyrisiko (HR) residiv, i dag behandles i henhold til en nordisk anbefaling basert på en europeisk protokoll for HR-residiv (IntReALL HR protokoll). Behandlingen består av induksjonsbehandling og tre blokker/sykluser konsoliderende cellegiftbehandling (HC1, HC2 og HC3), eventuelt etterfulgt av stamcelletransplantasjon (se Figur 1).



Figur 1: Dagens standardbehandling (IntReALL HR protokoll) (Kilde: vedlegg til gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF, datert 13.08.2020)

Plassering av blinatumomab i behandlingsalgoritmen

I henhold til anbefalingene i preparatomtalen til blinatumomab (Blincyto), kan pediatriske pasienter med høyrisiko første residiv B-celleprekursor ALL motta én syklus av blinatumomab-behandling etter induksjon og to blokker/sykluser av konsoliderende cellegiftbehandling. Blinatumomab som monoterapi vil med andre ord erstatte tredje blokk/syklus av konsoliderende cellegiftbehandling (HC3).

I gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF er det imidlertid foreslått å erstatte både andre og tredje blokk/syklus av konsoliderende cellegiftbehandling (HC2 og HC3) med en syklus av blinatumomab, i forkant av en stamcelletransplantasjon (se Figur 2).



Figur 2: Forslag om ny standardbehandling i gruppeunntakssøknaden (erstatte HC2 og HC3 med én syklus blinatumomab-behandling før stamcelletransplantasjon) (Kilde: vedlegg til gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF, datert 13.08.2020).

I tillegg er det i gruppeinntakssøknaden foreslått å legge til en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter (f.eks. i påvente av donortilgjengelighet etter første syklus av blinatumomab) (se Figur 3). Dette vil vurderes individuelt og diskuteres i Nasjonal berneleukemigruppe.



Figur 3: Forslag om å legge til en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter, før stamcelletransplantasjon (Kilde: vedlegg til gruppeinntakssøknaden til Helse Vest RHF, datert 13.08.2020).

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (5, 6), og EU-kommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen som omtales i denne metodevurderingen (7). Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs vurdering er studie 20120215. Oversikt over studien er presentert i Tabell 2 og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (studie 20120215), oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapporter (EPAR) (5-7)

Oversikt over studie 20120215	
Studiedesign	Randomisert (1:1), kontrollert, åpen, multisenterstudie, fase III
Pasientpopulasjon	Pasienter i alderen mellom 28 dager og 18 år, med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ B-celle-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og som hadde <25 % blaster i beinmargen kunne bli inkludert i studien. Høyrisikopasienter ble definert i henhold til IntReALL-kriterier*, men omfattet også pasienter med MRD-positiv sykdom. Pasientene ble inkludert og randomisert i studien etter å ha gjennomgått induksjonsbehandling og to blokker (sykluser) med konsoliderende cellegiftbehandling.
Intervensjon	Blinatumomab (Blincyto) 15 µg/m ² /dag som kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av 4 uker (én syklus). Maksimal daglig dose skulle ikke overstige 28 µg/dag. Dosejustering var mulig ved bivirkninger.
Komparator	Standard kjemoterapi (SOC), som en tredje syklus med konsoliderende cellegiftbehandling (høyrisikokonsolidering 3, HC3)
Utfallsmål	Primært effektendepunkt: hendelsesfri overlevelse (EFS) Sekundære endepunkt, bl.a.: - totaloverlevelse (OS) - MRD-respons
Sikkerhet	Et viktig sekundært endepunkt var å evaluere sikkerhet (bivirkninger) av behandlingen.

* IntReALL (The International Study for Children and Adolescents with Relapsed ALL): "the high-risk first relapsed ALL patient population is defined as patients with very early relapse (<18 months from initial diagnosis) at any anatomical site, early isolated bone marrow relapse (≥18 months after primary diagnosis) and <6 months from completion of front-line therapy" (5). MRD: minimal restsykdom (minimal residual disease).

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekt og sikkerhet av blinatumomab som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) som en del av konsolideringsterapi, ble undersøkt i den åpne, randomiserte, kontrollerte, fase III-studien 20120215. Pasientene ble inkludert og randomisert i studien etter å ha gjennomgått induksjonsbehandling og to blokker (sykluser) med konsoliderende cellegiftbehandling. Pasientene ble randomisert til behandling med enten blinatumomab eller en tredje blokk (syklus) med standard konsoliderende cellegiftbehandling (høyrisikokonsolidering 3, HC3).

Følgende effektdata foreligger fra studie 20120215:

Primært effektendepunkt (hendelsesfri overlevelse; EFS):

- Studien viste statistisk signifikant forbedring i EFS for pasienter behandlet med blinatumomab sammenliknet med pasienter behandlet med HC3 ved primært analysetidspunkt (datakutt 17.07.2019) (HR:0,36; 95 % KI: 0,19-0,66; $p<0,001$).
- Ved den siste/endelige analysen (datakutt 21.11.2022) var Kaplan-Meier-estimatet for EFS ved 36 måneder på 63,3 % (95 % KI: 48,7-74,8) for pasienter som fikk blinatumomab sammenliknet med 27,6 % (95 % KI: 16,2-40,3) for pasienter som fikk HC3-behandling (HR: 0,35; 95 % KI: 0,20-0,61).

Sekundære effektendepunkter (datakutt 21.11.2022):

- Totaloverlevelse (OS):
 - o Kaplan-Meier-estimatet for OS ved 36 måneder var på 80,8 % (95 % KI: 67,3-89,2) i blinatumomab-armen og 49,0 % (95 % KI: 34,8-61,8) i HC3-armen (HR: 0,33; 95 % KI: 0,16-0,66).
- En høyere MRD-responsrate ble observert i blinatumomab-armen (89,8 %) sammenliknet med HC3-armen (54,2 %).
- Mediantid fra randomisering til stamcelletransplantasjon var tilnærmet lik mellom behandlingsarmene, men en numerisk høyere forekomst av allogene HSCT etter baseline ble rapportert i blinatumomab-armen (94,4 %) sammenliknet med HC3-armen (82,5 %).
- En større andel av pasientene i blinatumomab-armen (94,4 %) fikk stamcelletransplantasjon mens de var i komplett remisjon sammenliknet med pasientene i HC3-armen (68,4 %).

Oppsummert, er det vist en vesentlig forskjell mellom de to behandlingsarmene i studien, i favør behandling med blinatumomab. Også studien som ble gjennomført i regi av Children's Oncology

Group (COG) (AALL1331-studien) gir støtte for disse resultatene, og viser en overlevelsesgevinst for blinatumomab sammenliknet med kjemoterapi gitt som konsolideringsbehandling.

Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av blinatumomab til behandling av aktuell pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen. Legemiddelkostnader per pasient avhenger av vekt og kroppsoverflate, fra om lag 240 000 NOK til om lag 960 000 NOK. Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkl. mva.), inkluderer legemiddelsvinn, og legger til grunn at en pasient kun vil bli behandlet med én syklus (28 dager) blinatumomab, som erstatning for tredje syklus konsoliderende cellegiftbehandling. Kostnader forbundet med cellegiftbehandling er ikke trukket fra. Legemiddelkostnader for blinatumomab basert på forhandlet, rabattert (konfidensiell) legemiddelpris vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF anbefaler også én syklus av blinatumomab for majoriteten av pasientene (som erstatning for andre og tredje syklus med konsoliderende cellegiftbehandling), men med mulighet for å gi en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter. Det er ikke kjent hvor mange pasienter dette kan dreie seg om, men det antas at en slik andre syklus av blinatumomab-behandling kun vil være aktuell for et svært lite antall pasienter, etter nøye individuell vurdering.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har derfor ikke beregnet alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av blinatumomab til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor ALL (ID2015_013), ble det gjort en enkel beregning av forventet tap av leveår som følge av den aktuelle tilstanden. Dette gav et absolutt prognosetap (APT) på over 42,5 leveår. Beregninger av det relative prognosetapet viste et tap på rundt 99 % av forventet antall leveår. Det var ikke mulig å beregne prognosetap i kvalitetsjusterte leveår (QALYs), ettersom det ikke var tilgang på livskvalitetsdata for denne pasientgruppen (9).

Dette prognosetapet kan ikke nødvendigvis overføres til den pediatriske pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, hvor både pasientens alder og prognose skiller seg fra pasientpopulasjonen i den tidligere metodevurderingen. ALL er den vanligste formen for leukemi blant barn og utgjør cirka 85 % av tilfellene. Den er mest vanlig hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. ALL har som oftest en god prognose (10). Ca. 15 % av barn behandlet for ALL vil senere få residiv. Prognosen etter residiv av ALL er dårligere enn ved første gangs behandling, med opp mot 50 % sjanse til helbredelse ved sene residiver, dårligere ved tidlige residiver (4). Pasientene som omfattes av denne metodevurderingen er pediatriske pasienter i alderen ≥ 1 år med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL, som er å anse som en svært alvorlig sykdom. Sykdommen er sjelden, og blinatumomab ble tilkjent «*orphan*» status i 2009.

Usikkerhet

Studie 20120215 ligger til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonsutvidelsen, og danner også dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Studien er i seg selv egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og har inkludert komparator som vurderes som relevant hos aktuell pasientpopulasjon. Relativ effekt av blinatumomab sammenliknet med dagens standardbehandling i studiens oppfølgingstid (median oppfølgingstid for OS på 55,2 måneder) er godt dokumentert. AALL1331-studien gir også støtte for disse resultatene.

Amgen har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen, og det er ikke utarbeidet en helseøkonomisk modell som kan benyttes til å estimere kostnadseffektiviteten av behandling med blinatumomab sammenliknet med annen standard konsoliderende kjemoterapi som benyttes i norsk klinisk praksis ved den aktuelle indikasjonen.

Pristilbud

Amgen har 04.11.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
177099	Blinicyto, pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, 38,5 mcg, 1 sett	34 277,30 NOK	

Legemiddelkostnader ved behandling med blinatumomab er avhengig av pasientenes vekt og kroppsoverflate, og er beregnet med svinn.

For pasienter over 45 kg tilsvarer dette en legemiddelkostnad per behandlingssyklus på 28 dager på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 959 764 NOK med maks AUP. Kostnad per syklus er beregnet med dosering 28 mcg blinatumomab gitt ved kontinuerlig infusjon med bruk av infusjonspumpe i løpet av 24 timer¹, i henhold til SPC.

For pasienter under 45 kg er dosering med blinatumomab i henhold til SPC 15 mcg/m² per dag. Dersom man antar følgende gjennomsnittlige kroppsoverflate ved forskjellige aldre blir legemiddelkostnader per syklus som vist under:

Kroppsoverflate	Anslått alder	Infusjonshastighet	Kostnad per syklus Maks-AUP inkl. mva.	Kostnad per syklus RHF-AUP inkl. mva.
0,5 m ²	2 år	2,5 ml/time i 96 timer	239 941 NOK	
1,07 m ²	9 år	5,0 ml/time i 48 timer	479 882 NOK	

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

I vurderingen av ressursbruk forbundet med behandling med Blincyto skriver DMP følgende: «DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av blinatumomab til behandling av aktuell pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen. Legemiddelkostnader per pasient avhenger av vekt og kroppsoverflate, fra om lag 240 000 NOK til om lag 960 000 NOK. Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkl. mva.), inkluderer legemiddelsvinn, og legger til grunn at en pasient kun vil bli behandlet med én syklus (28 dager) blinatumomab, som erstatning for tredje syklus konsoliderende cellegiftbehandling. Kostnader forbundet med cellegiftbehandling er ikke trukket fra.»

Dette tilsvarer legemiddelkostnader per syklus per pasient fra om lag [redacted] med RHF-AUP. Behandling med Blincyto antas å erstatte HC3. DMP har ikke beregnet legemiddelkostnader forbundet med HC3.

DMP skriver at gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF anbefaler én syklus av blinatumomab for majoriteten av pasientene (som erstatning for andre og tredje syklus med konsoliderende cellegiftbehandling), men med mulighet for å gi en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter. Kostnadene vil i disse tilfellene doubles.

Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser.

Vedrørende pasientanslag skriver DMP: «I gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF er det oppgitt at antall pasienter nasjonalt med aktuell diagnose er estimert til 1-2 pasienter årlig.»

Dersom man legger dette pasientanslaget til grunn, vil en eventuell innføring av Blincyto til aktuell indikasjon være forbundet med små budsjettvirkninger.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Blincyto blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av blinatumomab (Blincyto) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Danmark: Ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

England (NICE/NHS): Ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Oppsummering

Legemiddelkostnader per syklus for behandling med Blincyto varierer fra [REDACTED] RHF-AUP avhengig av pasientenes vekt og kroppsoverflate.

I henhold til gruppeunntakssøknaden, gjelder behandling med Blincyto én syklus for majoriteten av pasientene som en erstatning for andre og tredje syklus med konsoliderende cellegift-behandling. DMP skriver at det vil være mulighet for å gi en andre syklus av Blincyto-behandling hos selekterte pasienter og antar at behandling kun vil være aktuell for et svært lite antall pasienter, etter nøye individuell vurdering. Det foreligger ingen beregninger av legemiddelkostnader forbundet med HC3.

Dersom Blincyto blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.1.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet. En eventuell innføring av Blincyto i spesialisthelsetjenesten til aktuell indikasjon er forbundet med små budsjettkonsekvenser.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_036: Blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	11.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.03.2021/Oppdatert 23/9-2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	09.12.2024
Beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-06-2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-03-2021 og 23-09-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	Produsent har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen
Medisinske fagekspertter rekruttert til saken	N.A.*
Saken tildelt saksutreder(e)	23-09-2024
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	N.A.
Rapport ferdigstilt	16-10-2024
Total tid hos DMP (fra oppdatert oppdrag fra Bestillerforum) ²	23 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	N.A.
Saksbehandlingstid hos DMP³	23 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter	N.A.
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	N.A.

* I samråd med Bestillerforum for nye metoder, ble det besluttet at det ikke var aktuelt å rekruttere medisinske fagekspertter til denne metodevurderingen. Medisinske fagekspertter har derfor heller ikke blitt kontaktet.
N.A: Ikke aktuelt

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	17.10.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.10.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	04.11.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	04.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	49 dager hvorav 14 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 35 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 4. desember 2024

ID2021_036: Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 16.10.2024 samt godkjent SPC for Blinicyto. I denne saken har DMP har gjort en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, med en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene.

Amgen har ikke levert dokumentasjon til metodevurderingen, og DMP skriver: «DMP bestilte dokumentasjon til metodevurderingen 22.02.2021 fra rettighetshaver, Amgen. Amgen har imidlertid ikke sendt inn dokumentasjon, og DMP har heller ikke mottatt noen konkret tidsplan for når Amgen estimerer å sende inn dokumentasjon for dette oppdraget. DMPs vurdering tar derfor utgangspunkt i offentlig tilgjengelig informasjon om blinatumomab, med særlig vekt på EMAs vurderinger, samt informasjon som framkommer i en søknad om gruppeunntak fra Barne- og ungdomsklinikken ved Haukeland universitetssjukehus.»

Godkjent indikasjon:

Blinatumomab (Blinicyto) er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.

Blinicyto har også følgende godkjente indikasjoner:

- *Blinicyto er indisert som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-celleprekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg. Besluttet ikke innført i juni 2016 (ID2015_013).*



- *Blinicyto er indisert som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) større enn eller lik 0,1 %.*
Besluttet innført i november 2021 (ID2019_118).
- *Blinicyto er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.*
Metodevurdering pågår (ID2021_047), men firma har ikke sendt inn dokumentasjon.

DMP skriver at dagens standardbehandling for aktuell pasientpopulasjon er induksjonsbehandling og tre blokker/sykluser med konsoliderende cellegiftbehandling (HC1, HC2 og HC3), eventuelt etterfulgt av stamcelletransplantasjon.

DMP skriver videre at behandling med Blincyto, i henhold til SPC, vil erstatte tredje blokk/syklus av konsoliderende cellegiftbehandling (HC3).

Barne- og ungdomsklinikken ved Haukeland universitetssjukehus har søkt om gruppeunntak for aktuelle pasienter så lenge denne saken er til behandling i Nye metoder. I gruppeunntakssøknaden er det foreslått at en syklus med behandling med Blincyto skal erstatte både HC2 og HC3. For noen pasienter åpnes det også for at det kan gis to sykluser med Blincyto, etter nøye individuelle vurderinger.

Blinicyto er omfattet av onkologianbudet for ALL, som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$, med følgende vilkår:

- sykdommen er i første fullstendige remisjon
- behandlingen gjennomføres i tråd med anbefalingene i Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, og kun én kur blinatumomab skal benyttes etter konsolidering.

Blinicyto er imidlertid ikke satt i sammenligningsgruppe med andre legemidler i onkologianbudet.

Pristilbud

Amgen har 04.11.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
177099	Blinicyto, pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske, 38,5 mcg, 1 sett	34 277,30 NOK	



Legemiddelkostnader ved behandling med blinatumomab er avhengig av pasientenes vekt og kroppsoverflate, og er beregnet med svinn.

For pasienter over 45 kg tilsvarer dette en legemiddelkostnad per behandlingssyklus på 28 dager på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 959 764 NOK med maks AUP. Kostnad per syklus er beregnet med dosering 28 mcg blinatumomab gitt ved kontinuerlig infusjon med bruk av infusjonspumpe i løpet av 24 timer¹, i henhold til SPC.

For pasienter under 45 kg er dosering med blinatumomab i henhold til SPC 15 mcg/m² per dag. Dersom man antar følgende gjennomsnittlige kroppsoverflate ved forskjellige aldre blir legemiddelkostnader per syklus som vist under:

Kroppsoverflate	Anslått alder	Infusjonshastighet	Kostnad per syklus Maks-AUP inkl. mva.	Kostnad per syklus RHF-AUP inkl. mva.
0,5 m ²	2 år	2,5 ml/time i 96 timer	239 941 NOK	[redacted]
1,07 m ²	9 år	5,0 ml/time i 48 timer	479 882 NOK	[redacted]

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

I vurderingen av ressursbruk forbundet med behandling med Blincyto skriver DMP følgende: «DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av blinatumomab til behandling av aktuell pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen. Legemiddelkostnader per pasient avhenger av vekt og kroppsoverflate, fra om lag 240 000 NOK til om lag 960 000 NOK. Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkl. mva.), inkluderer legemiddelsvinn, og legger til grunn at en pasient kun vil bli behandlet med én syklus (28 dager) blinatumomab, som erstatning for tredje syklus konsoliderende cellegiftbehandling. Kostnader forbundet med cellegiftbehandling er ikke trukket fra.»

Dette tilsvarer legemiddelkostnader per syklus per pasient fra om lag [redacted] med RHF-AUP. Behandling med Blincyto antas å erstatte HC3. DMP har ikke beregnet legemiddelkostnader forbundet med HC3.

DMP skriver at gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF anbefaler én syklus av blinatumomab for majoriteten av pasientene (som erstatning for andre og tredje syklus med konsoliderende cellegiftbehandling), men med mulighet for å gi en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter. Kostnadene vil i disse tilfellene doubles.

Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser.

Vedrørende pasientanslag skriver DMP: «I gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF er det oppgitt at antall pasienter nasjonalt med aktuell diagnose er estimert til 1-2 pasienter årlig.»

Dersom man legger dette pasientanslaget til grunn, vil en eventuell innføring av Blincyto til aktuell indikasjon være forbundet med små budsjettvirkninger.

¹ Infusjonshastighet på 10 ml/time



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Blincyto blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av blinatumomab (Blincyto) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Danmark: Ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

England (NICE/NHS): Ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Oppsummering

Legemiddelkostnader per syklus for behandling med Blincyto varierer fra [REDACTED] RHF-AUP avhengig av pasientenes vekt og kroppsoverflate.

DMP skriver at behandling med Blincyto vil erstatte en tredje syklus konsoliderende cellegiftbehandling (HC3). Det foreligger ingen beregninger av legemiddelkostnader forbundet med HC3. DMP skriver at for noen selekterte pasienter er det, i henhold til gruppeunntakssøknaden, aktuelt å gi en andre syklus med blinatumomab-behandling.

Dersom Blincyto blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.1.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet. En eventuell innføring av Blincyto i spesialisthelsetjenesten til aktuell indikasjon er forbundet med små budsjettkonsekvenser.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	17.10.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.10.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	04.11.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	04.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	49 dager hvorav 14 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 35 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 005 – 2025 ID2022_055 Lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med 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_055 Lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) innføres ikke til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i et rimelig forhold til prisen på legemidlet.
3. Leverandøren har ikke ønsket å inngi pristilbud på Lonkastuksimab tesiren. Beslutningen tar derfor utgangspunkt i maksimalpris.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2022_055 Lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling*

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

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_055 Lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med 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, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp sitt kjøp på. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) ikke innføres til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

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

Leverandøren har ikke ønsket å inngi pristilbud på Lonkastuksimab tesiren. Beslutningen tar derfor utgangspunkt i maksimalpris.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel som ikke er tidligere vurdert i systemet for Nye metoder.

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) er begge aggressive former for lymfekreft med utspring fra modne B-celler (plasmaceller). DLBCL og HGBL er undergrupper av non-Hodgkin lymfom (NHL). R/R HGBL pasienter behandles tilsvarende som R/R DLBCL.

DMP skriver at behandlingslandskapet for DLBCL (og HGBL) er i stor endring og at medisinske fagekspertene mener metoden kan være aktuell for pasienter under 70 år som ikke er kandidater eller har residivert etter HMAS, allogene stamcelletransplantasjon eller CAR-T behandling, samt pasienter over 70 år hvor det vurderes hensiktsmessig med palliativ systemisk behandling. Det nevnes også at lonkastuksimab tesiren kan være en alternativ «bro» for pasienter som er kandidater for HMAS og CAR-T behandling.

Sykehusinnkjøp viser til vurdering av de bispesifikke antistoffene glofitamab (Columvi) ID2022_147 og epkoritamab (Tepkinly) ID2023_015 til samme indikasjon som denne aktuelle metoden. Beslutningsforum har besluttet at disse metodene ikke skal innføres. Sykehusinnkjøp ferdigstilte 29.11.2024 prisnotat for glofitamab (Columvi) basert på nytt pristilbud.

DMP vurderer at det kan være flere mulige komparatorer for metoden, men at den mest relevante synes å være polatuzumab vedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR). Pola-BR er innført i spesialisthelsetjenesten til pasienter med behandlingsresistent eller tilbakevendende diffust storcellet B-celle lymfom som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon (ID2019_035). Behandlingen er også inkludert i onkologianbudet (2407) uten å være rangert.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har i henhold til bestillingen gjennomført en forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet ved bruk i henhold til godkjent indikasjon. Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Fra metodevurderingen

Handelsnavn	Zynlonta
Virkestoff	Lonkastuksimab tesiren
ATC-nr.	L01FX22
Legemiddelfirma	Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI)
Aktuelle indikasjoner	Zynlonta som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling. MT er betinget og firma må levere inn endelige resultater fra studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen (EMA frist Q4/2023) samt resultater fra en randomisert fase 3 studie hvor intervensjonen studeres i kombinasjon med rituksimab versus immunkjemoterapi i tilsvarende populasjon (EMA frist Q4/2025).
MT legemiddel	20. desember 2022 (betinget) Bekreftende studie (LOTIS 5): Fase 3 studie som sammenligner lonkastuksimab tesiren i kombinasjon med rituksimab (Lonca R) versus immunokjemoterapi i pasienter med r/r DLBCL. Denne er planlagt ferdig Q4/2025.
Virkningsmekanisme	Lonkastuksimab tesiren er et antistoff-legemiddelkonjugat som består av et CD19 antistoff og cytotoxinet SG3199. Legemiddelet binder seg til CD19 som uttrykkes på maligne B-celler. Ved binding til CD19 blir lonkastuksimab tesiren tatt opp i cellen etterfulgt av frisetting av SG3199, noe som fører til utstrakt celledød.
Dosering	Lonkastuksimab tesiren administreres intravenøst. 0,15 mg/kg hver 21. dag i 2 sykluser, etterfulgt av 0,075 mg/kg hver 21. dag for påfølgende sykluser inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Dagens behandling	Det er flere behandlingsregimer som kan være aktuelle i 3. linje for r/r DLBCL og HGBL, inkludert Pola-BR. De fleste pasienter i 3. linje vil ikke være kandidater for CAR-T behandling.
Pasientanslag	50-100 pasienter
Kostnader	En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av lonkastuksimab tesiren til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Om sykdommen

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og (høygradig B-cellelymfom) HGBL er begge aggressive former for lymfekreft med utspring fra modne B-celler (plasmaceller). DLBCL og HGBL er undergrupper av non-Hodgkin lymfom (NHL) hvor DLBCL er den vanligste subgruppen. HGBL utgjør omtrent 5 % av DLBCL og karakteriseres med genetiske translokasjon i MYC og BCL2/BCL6 genene (dobbel/trippel-hit biologi). DLBCL pasientgruppen er heterogen med hensyn til genetisk mangfold, klinisk presentasjon og forløp.

DLBCL forekommer i alle aldersgrupper med økende insidens hos eldre og med en median debutalder på rundt 71 år. Sykdommen rammer omtrent like mange menn som kvinner. 5-års relativ overlevelse for perioden 2018-22 varierer, avhengig av alder, fra omtrent 50 % (80-90 år) til omtrent 85 % (18-64 år). Pasienter med translokasjon av MYC og BCL2 eller BCL6 genene er i flere studier vist å gi dårligere prognose.

Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har de en levetid på høyst noen måneder, men med rask behandling med kjemoterapi i ulike kombinasjoner, eventuelt med tillegg av strålebehandling blir omtrent 50-60 % kurert. En andel av pasientene vil få tilbakefall (relapsere) eller være refraktære (R/R) til opprinnelig behandling, og prognose for denne gruppen er dårlig. Prognosen for de med lokalisert sykdom er vesentlig bedre.

For pasienter med tilbakevendende DLBCL som er kjemosensitiv, har høydosebehandling med autolog stamcellestøtte som konsoliderendebehandling (HMAS) vist å være et kurativt alternativ, med 3 års overlevelse på 30-50 %.

Alvorlighet og prognosetap

DMP har utført en forenklet metodevurdering, og har derfor ikke beregnet alvorlighetsgrad i form av absolutt prognosetap (APT).

DLBCL og HGBL er en alvorlig sykdom med dårlig prognose og få tilgjengelige, effektive behandlinger. DMP har i en tidligere metodevurdering av Polivy i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) til behandling av pasienter med R/R DLBCL som ikke er aktuelle for stamcelleterapi, beregnet et absolutt prognosetap på ca 12 QALY (3). I metodevurdering av Yescarta til behandling av r/r DLBCL og r/r PBMCL etter to eller flere linjer med systems behandling ble det beregnet et APT på 15-16 QALY. Disse APT-ene er ikke nødvendigvis overførbare til studiepopulasjonen i primærstudien av lonkastuksimab tesiren siden pasientkarakteristikker kan være noe ulike i de ulike populasjonene, men kan trolig indikere størrelsesordenen av APT-en i den aktuelle metoden.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2022 ble det registrert 1148 nye pasienter med NHL hos Kreftregisteret. DLBCL er antatt å utgjøre 35 % av NHL, som tilsvarer i overkant av 400 nye pasienter årlig. SOBI estimerer omtrent 50 pasienter som aktuelle for behandling med lonkastuksimab tesiren. Medisinske fagekspertene DMP har konferert, anslår at 50-100 pasienter av DLBCL/HGBL populasjonen vil være aktuelle for behandling med metoden innenfor godkjent indikasjon. Dette samsvarer også med tidligere metodevurderinger i lignende indikasjoner hvor det ble anslått ca. 50 pasienter årlig.

Det er også kommet innspill fra det medisinske fagmiljøet som mener at 30-50 pasienter kan være aktuelle for metoden.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger [nasjonale retningslinjer for behandling av lymfekreft](#), sist oppdatert mars 2023. DMP har også konferert med norske medisinske fagekspertene om dagens kliniske praksis.

Det er viktig med rask behandling ved sykehus med spesialkompetanse, da pasientene ofte opplever rask og alvorlig sykdomsprogresjon. Standardbehandling i første linje er vanligvis kombinasjons-kjemoterapi med CHOP (cyklofosamid, doxorubicin, prednisolon og vinkristin) i kombinasjon med rituximab, hver 14. eller hver 21. dag. Ved behandlingssvikt på eller residiv etter førstelinjebehandling er videre behandling avhengig av pasientens generelle helsetilstand. Pasienter under 65-70 år med residiv eller svikt på førstelinjeregimet og med tilfredsstillende organfunksjoner vil være kandidater for høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS). Pasienter som ikke oppnår tilfredsstillende stamcellehøsting, eller har residiv etter HMAS, kan vurderes for videre henvisning til allogene stamcelletransplantasjon med redusert kondisjonering.

- Pasienter med dobbelt/trippel-hit karakteristika behandles i prospektive studier, etter protokoll for Burkitt lymfom eller med dosejustert R-EPOCH (etoposid, prednisolon, vinkristin, cyklofosamid, doksorubisin med rituximab) (eldre).
- R/R HGBL pasienter behandles tilsvarende som r/r DLBCL.
- Eldre pasienter som ikke er kandidater for HMAS vil få tilbud om livsforlengende palliativ behandling i 2. (og senere) linjer. Aktuelle regimer er GEMOX (gemcitabin og oksaliplatin), ENAP (etoposid, mitoksantron, cytarabin, prednisolon), trofosamid, COP (cyklofosamid, vinkristin, prednisolon) og IME (ifosfamide, mitoksantron, etoposid) med eller uten rituximab. Polatumumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR) er godkjent av Beslutningsforum til behandling av pasienter med R/R DLBCL som ikke er

kandidater for HMAS. Denne behandlingen er imidlertid kun anbefalt som aktuell kandidat hos eldre pasienter i Handlingsprogrammet.

- Nylig ble behandling med aksikabtagen ciloleucel (Yescarta, CAR-T) besluttet innført til behandling av R/R DLBCL etter to eller flere linjer med systemisk behandling (se Nye Metoder ID2017_105 og ID2019_143). CAR-T behandling er hovedsakelig aktuell for yngre pasienter med god allmenntilstand og få komorbiditeter. Samtidig er det på nåværende tidspunkt en begrensning ift kapasitet hvor mange pasienter som kan bli behandlet med CAR-T i norsk klinisk praksis, men kapasiteten vil sannsynligvis øke de neste årene.
- Tafasitamab er indisert i kombinasjon med lenalidomid (Minjuvi) til behandling hos pasienter med R/R DLBCL som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon, men denne behandlingen er foreløpig ikke godkjent av Beslutningsforum (se Nye Metoder ID2020_111).
- En medisinsk fagekspert nevner at det er tilgjengelig et bispesifikt antistoff, glofitamab, via compassionate use program (CUP) som kan være aktuelt for denne pasientgruppen.

Behandling med aktuelt legemiddel

En medisinsk fagekspert påpeker at behandlingslandskapet for DLBCL (og HGBL) er i stor endring. Lonkastuksimab tesiren er godkjent som behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling.

Det er flere behandlingsregimer som kan være aktuelle i 3. linje for R/R DLBCL og HGBL. De fleste pasienter i 3. linje vil ikke være kandidater for CAR-T behandling. Pola-BR og et CU-program for glofitamab som er et bispesifikt antistoff er begge i bruk i norsk klinisk praksis for denne pasientpopulasjonen.

Medisinske fagekspert mener metoden kan være aktuell for pasienter under 70 år som ikke er kandidater eller har residivert etter HMAS, allogen stamcelletransplantasjon eller CAR-T behandling, samt pasienter over 70 år hvor det vurderes hensiktsmessig med palliativ systemisk behandling. Det nevnes også at lonkastuksimab tesiren kan være en alternativ «bro» for pasienter som er kandidater for HMAS og CAR-T behandling. Ifølge fagekspertene vil behandling med lonkastuksimab tesiren være aktuell i 3. og senere linjer, avhengig av annen tilgjengelig behandling (spesielt nevnes bispesifikke antistoff via CUP) som vil bli prioritert for utvalgte pasienter.

Basert på innspillene over samt Innspill til Nye Metoder vurderer DMP at det er lite sannsynlig at lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) på nåværende tidspunkt vil erstatte noen av dagens behandlingsregimer, men heller komme i tillegg som et supplement til tilgjengelige behandlinger og dermed sannsynligvis ha en lik rolle som Pola-BR. Spesifikt nevnes at metoden kan være et alternativ ved svikt på Pola-BR for pasienter som tidligere har mottatt bendamustin eller er rituximab refraktære. I et innspill til Nye Metoder fra fagmiljøene nevnes det også at lonkastuksimab tesiren muligens kan brukes sekvensielt med Pola-BR.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med lonkastuksimab tesiren var økt γ -glutamyltransferase (35,8 %), nøytropeni (34,9 %), utmattelse (30,2 %), anemi (28,8 %), trombocytopeni (28,4 %), kvalme (26,5 %), perifert ødem (23,3 %) og utslett (20,0 %). De hyppigste svært alvorlige bivirkningene (\geq grad 3) var nøytropeni (24,2 %), økt γ -glutamyltransferase (17,2 %), trombocytopeni (15,8 %), anemi (11,6 %) og infeksjoner (9,8 %). For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for lonkastuksimab tesiren (Zynlonta).

Effektdokumentasjon

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er fase 2 studien LOTIS-2 som var en åpent, enkeltarmet fase 2 studie. Primærendepunkt: Overall respons rate (ORR). Relevante

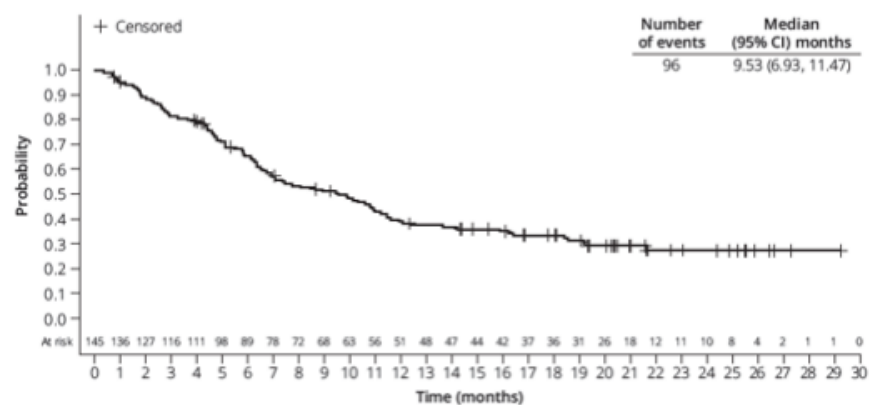
sekundære endepunkt: Totaloverlevelse (OS), Sikkerhet, Livskvalitet (EQ-5D-5L og FACT-Lym spørreskjema). Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 1. Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtalen for lonkastuksimab tesiren og EMAs vurderingsrapport (9, 10).

Studiedesign	Åpen, enkeltarmet fase 2 studie (LOTIS-2)
Pasient populasjon	<p><u>Viktige inklusjonskriterier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)* (inkluderer DLBCL NOS, PMLBL og HGBL med MYC og BCL2 og/eller BCL6 rearrangeringer) Mottatt minst 2 tidligere systemiske regimer ECOG 0-2 <p><u>Viktige eksklusjonskriterier</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Bulky sykdom (definert som en tumor ≥ 10 cm i den lengst dimensjonen) Aktiv CNS metastase <p><u>Karakteristikk ved studiepopulasjonen</u> Median alder 66 år (45 % var < 65 år, 14 % var ≥ 75 år), 90 % hvite, 59 % menn, 94 % ECOG 0-1, 88 % hadde diagnosen DLBCL ikke ellers spesifisert (NOS), 7 % hadde HGBL med MYC og BCL2 og/eller BCL6, median antall tidligere behandlinger var 3, 64 % hadde sykdom i stadium IV, 63 % hadde refraktær sykdom, 17 % hadde fått tidligere stamcelletransplantasjon og 9 % hadde fått tidligere CAR-T behandling. N = 145</p> <p>*Basert på 2016 revisjon av WHO klassifisering av lymfoide neoplasmer (11) inkluderer DLBCL populasjonen i LOTIS-2 følgende undergrupper: DLBCL NOS ("not otherwise specified"), HGBL (high-grade B-cell lymphoma) and PMBCL. Dette er reflektert i baseline karakteristikkene. Dataene for PMBCL var basert på få pasienter og derfor ble denne utelatt fra indikasjonen.</p>
Intervensjon	<u>Lonkastuksimab tesiren</u> 0,15 mg/kg hver 3. uke i 2 sykluser, deretter 0,075 mg/kg hver 3. uke for påfølgende sykluser inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Ingen
Utfallsmål	Primærendepunkt: Overall respons rate (ORR) Relevante sekundære endepunkt: Totaloverlevelse (OS), Sikkerhet, Livskvalitet (EQ-5D-5L og FACT-Lym spørreskjema)
Resultater	Effektresultat for ORR er vist i tabellen under. Gjennomsnitt varighet av behandling i studien var 86 dager (median 45 dager) og gjennomsnitt totalt antall sykluser 4,2 (median 3 sykluser).

Effektparameter	Zynlonta N = 145
Total response rate iht. IRC*, (95 % KI)	48,3 % (39,9, 56,7)
Fullstendig response rate (95 % KI)	24,8 % (18,0, 32,7)
Median tid til respons (variasjonsbredde), måneder	1,3 (1,1, 8,1)
Varighet av total respons	N = 70
Median (95 % KI), måneder	13,4 (6,9, IE)
KI = konfidensintervall, IE = ikke estimerbart * IRC = uavhengig granskingskomité som bruker Lugano 2014-kriterier	

Median totaloverlevelse var 9,53 måneder (95 % KI: 6,9 – 11,5). I følge SOBI var median oppfølging på 7,8 måneder (variasjon: 0,3-32 måneder).



Figur 1. Kaplan-Meier plot med totaloverlevelse i LOTIS-2.

Studien målte også livskvalitet gjennom EQ-5D-DL og FACT-Lym spørreskjema. Målingene viste, ifølge EPAR, en tendens til forbedret helse over tid og FACT-Lym skalaen viste en tendens til bedring fra baseline for noen parametere.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene med lonkastuksimab tesiren var økt γ -glutamyltransferase (35,8 %), nøytropeni (34,9 %), utmattelse (30,2 %), anemi (28,8 %), trombocytopeni (28,4 %), kvalme (26,5 %), perifert ødem (23,3 %) og utslett (20,0 %). De hyppigste svært alvorlige bivirkningene (\geq grad 3) var nøytropeni (24,2 %), økt γ -glutamyltransferase (17,2 %), trombocytopeni (15,8 %), anemi (11,6 %) og infeksjoner (9,8 %).

DMPs vurdering av klinisk dokumentasjon

Studiepopulasjonen i LOTIS-2 bekreftes av medisinske fagekspertter til å være representativ for norsk klinisk praksis, men de antyder samtidig at pasientene ser ut til å være litt yngre og friskere enn det man erfarer i norsk klinisk praksis. I norsk klinisk praksis vil sannsynligvis flere pasienter sammenlignet med studiepopulasjonen ha forsøkt enten HMAS eller CAR-T før det er aktuelt å behandle med lonkastuksimab tesiren.

En medisinsk fagekspert har beregnet, basert på tilgjengelige pasientdata fra behandling med Pola-BR på ett behandlingssted, en gjennomsnittlig vekt på 79 kg for denne pasientgruppen. DMP mener dette kan legges til grunn i beregning av legemiddelkostnader og budsjett.

Pola-BR er, i kombinasjon med bendamustin og rituksimab, indisert til behandling av voksne pasienter med residivert/refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) som ikke er kandidater for hematopoetisk stamcelletransplantasjon. SOBI forslår Pola-BR som relevant komparator.

Medisinske fagekspert er til dels enig i denne vurderingen basert på at pasientpopulasjonen i de to studiene er tilstrekkelig like. Samtidig kommenterer en fagekspert at det er vanskelig å definere en komparator for denne pasientgruppen da disse regimene kan bli benyttet forskjellig ut fra ulik bivirkningsprofil. Indikasjonsordlyden åpner også opp for å benytte Pola-BR i tidligere linjer sammenlignet med lonkastuksimab tesiren. Dette reflekteres også i baseline karakteristikker hvor median antall tidligere behandlinger var to, sammenlignet med lonkastuksimab tesiren hvor median antall tidligere behandlinger var tre.

I denne forenklete metodevurderingen gjør DMP ingen vurdering av den relative effektstørrelsen mot andre behandlingsalternativer, som her trolig ville vært Pola-BR. SOBI har heller ikke levert en indirekte sammenligning.

En medisinsk fagekspert kommenterer at effektdataene er lovende og en komplett respons på 25 % i denne pasientgruppen er høyt, og lonkastuksimab tesiren fremstår som et relevant behandlingsalternativ, spesielt for gruppen som ikke er aktuell for Pola-BR og som bro til annet behandling. Fagekspertene påpeker også at erfaringsmessig har r/r DLBCL og HBCL i 3. linje en svært dårlig prognose og en median varighet av total respons på 13.4 måneder er ganske bra for aktuell populasjon.

Som beskrevet over har de medisinske fagekspertene gitt innspill på at lonkastuksimab tesiren kan være en alternativ bro til CAR-T som etterfølgende behandling. Dette ble undersøkt i LOTIS-2 studien hvor 16 pasienter fikk CAR-T behandling etter lonkastuksimab tesiren. Ti av pasientene døde etter en viss tid og EMA konkluderte i sin rapport med at det er behov for mer data på effekt og sikkerhet av denne behandlingssekvensen.

Pristilbud

SOBI har 09.12.2024 informert om at de ikke ønsker å levere et pristilbud på Zynlonta. Beslutning om innføring vil derfor basere seg på maks AUP.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.
432109	Zynlonta. Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning., 10 mg/ml. Hetteglass 1 stk.	247 725,90 NOK

Dette tilsvarer en årskostnad basert på maks AUP på 4 801 164 NOK i første behandlingsår, og 4 305 712 NOK i påfølgende behandlingsår. Årskostnadene er beregnet i henhold til SPC med en dosering med lonkastuksimab tesiren på 0,15 mg/kg hver 21. dag i 2 sykluser, etterfulgt av 0,075 mg/kg hver 21. dag for påfølgende sykluser inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Årskostnadene er beregnet med legemiddelsvinn og basert på en gjennomsnittsvikt per pasient på 75 kg. Månedskostnaden for Zynlonta er om lag 400 000 NOK og 360 000 NOK med maks AUP for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår.

Kostnadseffektivitet

Det foreligger ingen vurderinger av relativ effekt mot andre behandlingsalternativer og dermed heller ingen vurderinger av kostnadseffektivitet i denne saken. Det foreligger heller ingen beregninger av behandlingkostnader for relevante komparatorer.

Basert på innspill fra medisinske fagekspert og Innspill til Nye Metoder mener Legemiddelverket at Pola-BR synes å være den mest relevante komparator til behandling med Zynlonta.

Sykehusinnkjøp har i forbindelse med prisnotat datert 16.08.2024 for Columvi (ID2022_147²) beregnet årskostnader for behandling med Pola-BR. Behandlingskostnaden med Pola-BR ble beregnet til om lag [REDACTED] RHF-AUP. Kostnaden med Pola-BR er beregnet med en begrenset behandlingsvarighet på 6 sykluser, som er maksimalt antall sykluser i henhold til preparatomtalen til Polivy. Direkte sammenligning av kostnader mot Zynlonta bør derfor tolkes med varsomhet.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser i denne saken.

Betydning for fremtidig anskaffelse

SOBI har 09.12.2024 informert om at de ikke ønsker å levere et pristilbud på Zynlonta, og legemidlet er ikke markedsført i Norge.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert. TLV har gjort en helseøkonomisk analyse.

Lenke: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2024-10-04-halsoekonomisk-bedomning-av-zynlonta-vid-behandling-av-diffust-storcelligt-b-cellslymfom-och-hoggradigt-b-cellslymfom.html?query=zynlonta>

Danmark: pågående vurdering. Beslutning forventes 29.01.2025.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/loncastuximab-tesirine-zynlonta-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-dlbcl>

Skottland (SMC): innført i februar 2024.

«loncastuximab tesirine (Zynlonta®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL), after two or more lines of systemic therapy.

SMC restriction: where chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is unsuitable, not tolerated or ineffective.»

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/loncastuximab-tesirine-zynlonta-full-smc2609/>

England (NICE/NHS): innført i januar 2024.

«Loncastuximab tesirine is recommended as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL) after 2 or more systemic treatments in adults, only if:

- they have previously had polatuzumab vedotin, or if polatuzumab vedotin is contraindicated or not tolerated, and
- the company provides it according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta947>

Oppsummering

SOBI har ikke gitt pristilbud i forbindelse med beslutning om en eventuell innføring av Zynlonta i spesialisthelsetjenesten. Beslutningen må derfor baseres på maks AUP, noe som gir svært høye kostnader ved behandling med Zynlonta for aktuell indikasjon.

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_055: Lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	17.03.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.04.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	20.12.2024
Beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

DMP sin logg

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	25.04.2022
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03.04.2023
Saken tildelt saksutreder	14.09.2023
Klinikere kontaktet av Legemiddelverket	02.10.2023
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	0 dager
Rapport ferdigstilt	12.12.2023
Saksbehandlingstid	239 dager. Dette inkluderer 164 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder
Saksutreder	Anne Jorunn Stokka
Medisinske fageksperter	Magnus Wilberg Rebnord Martin Maisenhölder
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	06.12.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	06.12.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	378 dager hvorav 370 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 17. desember 2024

ID2022_055: Lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 12.12.2023 samt godkjent SPC. I metodevurderingen er det kun effekt og sikkerhet av behandling med Zynlonta som er vurdert. Vurderingene er blant annet basert på en fase 2 studie uten kontrollgruppe (LOTIS-2) som medførte at Swedish Orphan Biovitrum (SOBI) fikk en betinget MT for Zynlonta med forpliktelse om å gjennomføre en bekreftende fase 3 studie¹.

Diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og høygradig B-cellelymfom (HGBL) er begge aggressive former for lymfekreft med utspring fra modne B-celler (plasmaceller). DLBCL og HGBL er undergrupper av non-Hodgkin lymfom (NHL). R/R HGBL pasienter behandles tilsvarende som R/R DLBCL.

DMP skriver at behandlingslandskapet for DLBCL (og HGBL) er i stor endring og at medisinske fageksperter mener metoden kan være aktuell for pasienter under 70 år som ikke er kandidater eller har residivert etter HMAS, allogen stamcelletransplantasjon eller CAR-T behandling, samt pasienter over 70 år hvor det vurderes hensiktsmessig med palliativ systemisk behandling. Det nevnes også at lonkastuksimab tesiren kan være en alternativ «bro» for pasienter som er kandidater for HMAS og CAR-T behandling.

Videre skriver DMP at det er lite sannsynlig at Zynlonta på nåværende tidspunkt fullstendig vil erstatte noen av dagens behandlingsregimer, men heller komme i tillegg som et supplement til tilgjengelige behandlinger og dermed sannsynligvis ha en lik rolle som polatuzumab vedotin (Polivy) i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (Pola-BR). DMP vurderer at det kan være flere mulige

¹ Forventes å være ferdig Q4 2025.



komparatorer for metoden, men at den mest relevante synes å være Pola-BR. Pola-BR er innført i spesialisthelsetjenesten til pasienter med behandlingsresistent eller tilbakevendende diffust storcellet B-celle lymfom som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon (ID2019_035). Behandlingen er også inkludert i onkologianbudet (2407) uten å være rangert.

Lonkastuksimab tesiren er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) rettet mot CD19.

Sykehusinnkjøp viser til vurdering av de bispesifikke antistoffene glofitamab (Columvi) ID2022_147 og epkoritamab (Tepkinly) ID2023_015 til samme indikasjon som denne aktuelle metoden. Beslutningsforum har besluttet at disse metodene ikke skal innføres. Sykehusinnkjøp ferdigstilte 29.11.2024 prisnotat for glofitamab (Columvi) basert på nytt pristilbud.

Det er antatt at om lag 50 pasienter vil være aktuelle for behandling med Zynlonta per år dersom legemidlet innføres i spesialisthelsetjenesten.

Pristilbud

SOBI har 09.12.2024 informert om at de ikke ønsker å levere et pristilbud på Zynlonta. Beslutning om innføring vil derfor basere seg på maks AUP.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.
432109	Zynlonta. Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning., 10 mg/ml. Hetteglass 1 stk.	247 725,90 NOK

Dette tilsvarer en årskostnad basert på maks AUP på 4 801 164 NOK i første behandlingsår, og 4 305 712 NOK i påfølgende behandlingsår. Årskostnadene er beregnet i henhold til SPC med en dosering med lonkastuksimab tesiren på 0,15 mg/kg hver 21. dag i 2 sykluser, etterfulgt av 0,075 mg/kg hver 21. dag for påfølgende sykluser inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Årskostnadene er beregnet med legemiddelsvinn og basert på en gjennomsnittsvikt per pasient på 75 kg. Månedskostnaden for Zynlonta er om lag 400 000 NOK og 360 000 NOK med maks AUP for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår.

Kostnadseffektivitet

Det foreligger ingen vurderinger av relativ effekt mot andre behandlingsalternativer og dermed heller ingen vurderinger av kostnadseffektivitet i denne saken. Det foreligger heller ingen beregninger av behandlingstkostnader for relevante komparatorer.

Basert på innspill fra medisinske fageksperter og Innspill til Nye Metoder mener Legemiddelverket at Pola-BR synes å være den mest relevante komparator til behandling med Zynlonta.

Sykehusinnkjøp har i forbindelse med prisnotat datert 16.08.2024 for Columvi (ID2022_147²) beregnet årskostnader for behandling med Pola-BR. Behandlingskostnaden med Pola-BR ble beregnet til om lag [REDACTED] RHF-AUP. Kostnaden med Pola-BR er beregnet med en begrenset behandlingsvarighet på 6 sykluser, som er maksimalt antall sykluser i henhold til preparatomtalen til Polivy. Direkte sammenligning av kostnader mot Zynlonta bør derfor tolkes med varsomhet.

² Glofitamab (Columvi) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi



Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser i denne saken.

Betydning for fremtidig anskaffelse

SOBI har 09.12.2024 informert om at de ikke ønsker å levere et pristilbud på Zynlonta, og legemidlet er ikke markedsført i Norge.

Informasjon om refusjon av lonkastuksimab tesiren (Zynlonta) i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert. TLV har gjort en helseøkonomisk analyse.

Lenke: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2024-10-04-halsoekonomisk-bedomning-av-zynlonta-vid-behandling-av-diffust-storcelligt-b-cellslymfom-och-hoggradigt-b-cellslymfom.html?query=zynlonta>

Danmark: pågående vurdering. Beslutning forventes 29.01.2025.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/loncastuximab-tesirine-zynlonta-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-dlbcl>

Skottland (SMC): innført i februar 2024.

«loncastuximab tesirine (Zynlonta®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL), after two or more lines of systemic therapy.

SMC restriction: where chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy is unsuitable, not tolerated or ineffective.»

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/loncastuximab-tesirine-zynlonta-full-smc2609/>

England (NICE/NHS): innført i januar 2024.

«Loncastuximab tesirine is recommended as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and high-grade B-cell lymphoma (HGBL) after 2 or more systemic treatments in adults, only if:

- they have previously had polatuzumab vedotin, or if polatuzumab vedotin is contraindicated or not tolerated, and*
- the company provides it according to the commercial arrangement.»*

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta947>



Oppsummering

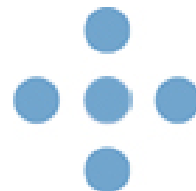
SOBI har ikke gitt pristilbud i forbindelse med beslutning om en eventuell innføring av Zynlonta i spesialisthelsetjenesten. Beslutningen må derfor baseres på maks AUP, noe som gir svært høye kostnader ved behandling med Zynlonta for aktuell indikasjon.

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	06.12.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	06.12.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	378 dager hvorav 370 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 006 – 2025 ID2022_147 Glofitamab (Columvi) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi – ny pris

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_147 Glofitamab (Columvi) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi – ny pris

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Glofitamab (Columvi) innføres som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2022_147 Glofitamab (Columvi) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi – ny pris*

Notat

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

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

Dato: 20.12.2024

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_147 Glofitamab (Columvi) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi – ny pris

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Glofitamab (Columvi) innføres som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av nytt pristilbud for et legemiddel som er tidligere besluttet ikke innført i systemet for Nye metoder.

Columvi som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.

Det foreligger en metodevurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) med en vurdering av alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Sykehusinnkjøp har utarbeidet et nytt prisnotat basert på nytt pristilbud fra leverandør.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Metoden har tidligere vært behandlet av Beslutningsforum for Nye metoder 23.09.2024 (sak 105-2024):

1. Glofitamab (Columvi) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk terapi.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Fra [metodevurderingen](#)

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Columvi (glofitamab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at glofitamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt betinget markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_147. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for glofitamab (Columvi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk terapi.
Legemiddelfirma	Roche
Preparat	Columvi
Virkestoff	Glofitamab
ATC-kode	L01FX28
Aktuell indikasjon	<p>Glofitamab (Columvi) som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (r/r DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.</p> <p>Markedsføringstillatelsen er betinget med følgende betingelser/forpliktelser:</p> <ul style="list-style-type: none">Innehaver av markedsføringstillatelsen skal levere den oppdaterte kliniske studierapporten med minst 2 års oppfølging fra slutten av behandlingen av den siste pasienten som ble registrert i den primære sikkerhetspopulasjonen i studie NP30179 i omfanget av prosedyre EMEA/H/C/005751/0000 (Frist Q4 2024).For å gi ytterligere bevis på effekt og sikkerhet ved glofitamab i DLBCL vil innehaveren av markedsføringstillatelsen fremlegge resultatene av studien GO41944, en fase III open-label, multisenter, randomisert studie som evaluerer effekten og sikkerheten til glofitamab i kombinasjon med gemcitabin pluss oxaliplatin versus rituximab i kombinasjon med gemcitabin og oxaliplatin hos pasienter med residiverende eller refraktær DLBCL (frist Q3 2024).
Virkningsmekanisme	Glofitamab er et bispesifikt monoklonalt antistoff som binder seg bivalent til CD20 uttrykt på overflaten av B-celler og monovalent til CD3 i T-cellereseptorkomplekset uttrykt på overflaten av T-celler. Ved samtidig binding til CD20 på B-cellen og CD3 på T-cellen, medierer glofitamab dannelsen av en

	immunologisk synapse med påfølgende potent T-celleaktivering og proliferasjon, sekresjon av cytokiner og frigjøring av cytolytiske proteiner som resulterer i lysis av B-celler som uttrykker CD20.			
Dosering	Legemiddelet administreres intravenøst og dosering begynner med en opptrappende doseringsplan i syklus 1 som er utformet for å redusere risikoen for CRS. Opptrappingsplanen fører til den anbefalte dosen på 30 mg etter fullført forbehandling med obinutuzumab på syklus 1, dag 1. Hver syklus er 21 dager og behandlingen fortsetter i maksimalt 12 sykluser.			
	Behandlingsyklus, dag	Dose med glofitamab	Varighet av infusjon	
	Syklus 1 (forbehandling og opptrappingsdose)	Dag 1	Forbehandling med obinutuzumab	
		Dag 8	2,5 mg	4 timer
		Dag 15	10 mg	
	Syklus 2	Dag 1	30 mg	
Syklus 3 til 12	Dag 1	30 mg	2 timer	
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>			
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.			
Kommentar	DMP har vurdert at de kliniske effektdataene som ligger til grunn for metodevurderingen ikke er tilstrekkelige for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse. Et kostnadsestimat for glofitamab og relevant komparator presenteres i rapporten.			

Sykdom

Residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)	
Om sykdommen	DLBCL er en aggressiv type lymfekreft med utspring fra modne B-celler. DLBCL er den vanligste undergruppen av non-Hodgkin lymfom. Pasientgruppen er heterogen med hensyn til genetisk mangfold, klinisk presentasjon og forløp, med økende insidens hos de eldre og med median debutalder på ca. 65 år. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer. Ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder.

Pasientgrunnlag i Norge	Medisinske fageksperter DMP har konferert med anslår at 50-70 pasienter kan være aktuelle for behandling med glofitamab i Norge per år.
Behandling i norsk klinisk praksis	Ved relapserende eller refraktær (r/r) sykdom er behandling avhengig av pasientens alder, generelle helsetilstand og hvilken type behandling de har fått før. I tredje linje kan pasienter med r/r DLBCL behandles med Pola-BR eller i noen tilfeller CAR-T celleterapi. CAR-T har imidlertid nylig fått godkjenning for bruk i andre behandlingslinje og er derfor ikke like relevant for tredje linje i dag (anslått <5 pasienter årlig).

Helseøkonomisk analyse

Leverandør har sendt inn en helseøkonomisk analyse (kostnad-per-QALY). Basert på DMP sin vurdering av dokumentasjonen som ligger til grunn for den relative effekten i modellen (indirekte effektsammenligning, se 2.3 for en mer utfyllende beskrivelse), har ikke DMP vurdert eller validert den innsendte helseøkonomiske analysen. Det presenteres imidlertid kostnadsestimater for glofitamab og relevante komparatorer.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Den betingete markedsføringstillatelsen for glofitamab er basert på effekt- og sikkerhetsdata fra den enarmede fase I/II studien NP30179. Studien inkluderte pasienter fra ulike kohorter (n = 154) med r/r DLBCL etter minimum to tidligere behandlingsregimer, hvorav 33,5 % av pasientene hadde mottatt tidligere behandling med CAR-T.

40,0 % (95 % KI: 32,2-48,2) av pasientene oppnådde komplett respons (CR) i studien. Ved median oppfølging på 18,2 måneder var median PFS 4,9 (95 % KI: 3,4-7,8) måneder og median OS 12 (95 % KI: 7,9-17,8) måneder. Median varighet av respons (DOR) var 18,4 måneder (95 % KI: 12,6 - ikke nådd). Fullt respons etter CAR-T behandling var 37,0 % (95 % KI: 24-51).

Basert på innspill fra medisinske fageksperter mener DMP at Pola-BR er den mest relevante komparatoren. Evidenssyntese for å estimere relativ effekt av glofitamab sammenlignet med relevant komparator Pola-BR er uankret, og basert på ikke-randomisert evidens. DMP vurderer basert på de innleverte analysene fra de inkluderte kohortene i studiene NP39179 (glofitamab) og GO29365 (Pola-BR), at det ikke er grunnlag for å konkludere med at glofitamab har ulik effekt fra Pola-BR i denne pasientgruppen med hensyn på endepunktene OS, PFS, CRR, DOR, DOCR og ORR. Brede konfidensintervaller for alle utfallsmål i den indirekte sammenlikningen begrenser muligheten til å tolke de relative behandlingseffektene observert mellom glofitamab og Pola-BR. For sikkerhet er kun avsluttet behandling grunnet uønskede hendelser analysert, og analysen viser ingen forskjell mellom de to analyserte intervensjonene.

CAR-T er nylig innført i 2. behandlingslinje til disse pasientene. Flere pasienter vil bli behandlet med CAR-T i 2. linje i norsk klinisk praksis og DMP mener det er positivt at effekten av glofitamab i studie NP39179 er

vist å være uavhengig av om pasienten har fått CAR-T eller ikke i linjen før, noe som også løftes av EMA i deres rapport.

De medisinske fagekspertene DMP har konferert i arbeidet med metodevurderingen angir at de har god erfaring med bruk av bispesifikke antistoffer gjennom bl.a. Compassionate use-programmer (før MT), og opplever behandlingen som godt tolerert hos de fleste pasienter. De gir tilbakemelding om at de har høyere forventninger til effekt enn ved behandling med Pola-BR, og anser bispesifikke antistoffer som et stort fremskritt innen sykdomsområdet.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Det er i denne saken ikke gjort en helseøkonomisk analyse. Det presenteres kostnadsestimat for glofitamab og relevant komparator Pola-BR. Alle kostnader som presenteres i dette avsnittet tar utgangspunkt i maksimal AUP uten mva.

Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene som inngår i kostnadsberegningene. Kostnader basert på disse konfidensielle prisene vil presenteres i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Legemiddelkostnaden for en behandlingssyklus a 21 dager med glofitamab er om lag 110 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med glofitamab er ca. [REDACTED] NOK per pasient (ikke diskontert). Beregningen er basert på [REDACTED] behandlingssykluser som var gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studie NP39179. Dette er [REDACTED] NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med Pola-BR (basert på 3,5 behandlingssykluser som var gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studie GO29365).

Både glofitamab og Pola-BR har begrensninger i preparatomtalen for maksimal behandlingsslengde, på henholdsvis 12 og 6 sykluser. Ved å legge til grunn maksimalt antall behandlingssykluser blir totalkostnaden om lag 1 350 000 NOK for glofitamab og om lag 780 000 NOK for Pola-BR.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Siden DMP har vurdert at de kliniske effektdataene som ligger til grunn for metodevurderingen ikke er tilstrekkelige for å gjennomføre en kostnad-per-QALY analyse, har ikke DMP utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

5-års relativ overlevelse ved DLBCL for perioden 2019-23 varierer, avhengig av alder, fra omtrent 50 % (80-90 år) til omtrent 85 % (18-64 år) (1). Prognosen er betydelig dårligere for pasienter med relapserende/refraktær (r/r) sykdom. Medisinske fagekspertene DMP har konferert med, anslår at pasienter aktuelle for behandling med glofitamab i norsk klinisk praksis i gjennomsnitt er rundt 70 år. DMP har i tidligere, lignende saker estimert absolutt prognosetap (APT) som varierer fra 12 til 16 QALY. Tidligere estimerte prognosetap kan ikke nødvendigvis overføres direkte til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, da både pasientpopulasjon, komparator og behandlingslinje varierer mellom metodevurderingene.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk glofitamab ved behandling av r/r DLBCL fra 3.behandlingslinje vil være 10 -13 millioner NOK per år i det femte budsjettåret basert på

maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Det er en svakhet at studie NP39179 er uten kontrollgruppe, da dette gjør det vanskelig å vurdere og kvantifisere effekten av glofitamab opp mot dagens behandling som er Pola-BR. Enarmede studier har lav validitet på linje med pasientserier (case series), med unntak av at i en enarmet studie mottar pasientene behandling på en standardisert måte og med mer standardisert oppfølging.

Behandlingsnyttens er primært dokumentert gjennom responsrater, støttet av responsvarighet. Disse anses klinisk relevante i målpopulasjonen. Tid til hendelse-enderpunkter som PFS og OS er sekundære og oppfølgingstiden er foreløpig begrenset, noe som gjør disse resultatene utfordrende å tolke, spesielt i en enarmet studie.

DMP mener datagrunnlaget ikke er tilstrekkelig til å estimere en eventuell mereffekt av glofitamab sammenlignet med Pola-BR da analysene er basert på umodne data og få deltakere. Siden dette er en indirekte sammenligning med relativt få pasienter i komparatorarmen og der gruppene kan være ulike ved baseline til tross for hensiktsmessig justering, er det usikkerhet knyttet til resultatene.

Pasientpopulasjonen behandlet med Pola-BR i GO29365 er ikke tidligere behandlet med CAR-T og effekten av Pola-BR i en CAR-T-behandlet populasjon er ukjent. Dette vil igjen kunne påvirke det relative effektestimater i den indirekte sammenligningen, og løftes som en usikkerhet. Subgruppeanalyser av effektpopulasjonen i glofitamab-studien viste ingen statistisk signifikant forskjell i primærendepunktet CR-rate mellom subpopulasjonen som hadde fått CAR-T i en tidligere linje mot populasjonen som ikke hadde fått CAR-T i en tidligere linje.

Forskjeller i totale legemiddelkostnader per pasient som behandles med glofitamab eller Pola-BR avhenger av behandlingsvarighet. DMP har basert kostnadsberegningene på observert gjennomsnittlig behandlingsvarighet i ulike studier, som ikke nødvendigvis er direkte sammenlignbare. Varighet av behandlingen kan avvike fra dette i norsk klinisk praksis, men det understrekes at både glofitamab og Pola-BR har begrensninger for maksimal behandlingsvarighet angitt i sine respektive preparatomtaler. Dette medfører at behandlingsvarigheten ikke er forventet å overstige maksimal 12 sykluser for glofitamab eller 6 sykluser for Pola-BR

Pristilbud

Roche har 21.11.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
040601	Columvi, konsentrat til infusjonsvæske, 2,5mg, 1 hgl	12 268,40 NOK	
577074	Columvi, konsentrat til infusjonsvæske, 10 mg, 1 hgl	48 209,10 NOK	

Dette tilsvarer en behandlingssyklus på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 693 084 NOK med maks AUP. Behandlingssyklusen er beregnet for 12 behandlingssykluser med dosering i henhold til tabellen under fra SPC, inkludert forbehandling med obinutuzumab 1000 mg på dag 1 av første behandlingssyklus.

Behandlingssyklus	Dag	Dose
Syklus 1	Dag 1	Forbehandling med 1000 mg obinutuzumab
	Dag 8	2,5 mg glofitamab
	Dag 15	10 mg glofitamab
Syklus 2–12	Dag 1	30 mg glofitamab

I henhold til SPC skal behandlingen pågå i maksimalt 12 behandlingssykluser, eller inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterlig toksisitet. En behandlingssyklus er 21 dager.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2022_147). Beregningene i tabellen under tar utgangspunkt i 12 (maksimalt antall) sykluser i henhold til SPC.

Prisnotat	Datert	Kostnad per behandlingssyklus (syklus 2–12) RHF-AUP inkl. mva.	Kostnad ved 12 behandlingssykluser RHF-AUP inkl. mva.
1	16.08.2024		
2 (dette)	29.11.2024		

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. DMP har i metodevurderingen beregnet legemiddelkostnader for ulike behandlingsregimer for den aktuelle pasientgruppen i Norge. DMP skriver at kombinasjonsbehandling med polatuzumabvedotin, bendamustin og rituksimab (Pola-BR) er det mest aktuelle sammenligningsalternativet, mens CAR-T-behandling med aksikabtagenciloleucel (axi-cel, Yescarta) kun er et relevant sammenligningsalternativ for en svært begrenset del av pasientene.

DMP skriver i metodevurderingsrapporten at det ikke er grunnlag for å konkludere med at glofitamab har ulik effekt fra Pola-BR hos aktuell pasientgruppe, men at medisinske fagekspertene har konferert med angir at de har god erfaring med bruk av bispesifikke antistoffer gjennom blant annet

Compassionate Use-programmer, og at de har høyere forventinger til effekten av behandlingen enn ved Pola-BR.

Resultater av DMPs beregninger oppdatert med ny tilbudt RHF-AUP er vist i tabellen under (tilsvarende tabell 16 i metodevurderingsrapporten).

Behandlingsregime	Grunnlag for kostnadsestimat	Kostnad (RHF-AUP, inkl. mva)	Kostnad (RHF-AUP, ekskl. mva)	Kommentar
Glofitamab (Columvi)	Kostnad for [redacted] behandlingssykluser	[redacted]	[redacted]	Basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser i studien NP30179
	Kostnad for 12 behandlingssykluser			Basert på maksimalt antall behandlingssykluser angitt i SPC
Pola-BR (polatuzumab-vedotin, bendamustin og rituksimab)	Kostnad for 3,46 behandlingssykluser			Basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser i studien GO29365
	Kostnad for 6 behandlingssykluser			Basert på maksimalt antall behandlingssykluser angitt i SPC
Axi-cel (Yescarta)	1 infusjonspose			Éngangsbehandling

Kostnadene for glofitamab og Pola-BR i tabellen over er oppgitt både ved maksimalt antall behandlingssykluser i henhold til SPC, samt basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser fra behandlingenes respektive registreringsstudier. Ved maksimalt antall behandlingssykluser for begge behandlinger, [redacted]. Med gjennomsnittlig antall behandlingssykluser fra behandlingenes respektive studier, [redacted]. DMP understreker at sistnevnte er en «naiv» sammenligning av gjennomsnittlig behandlingssykluser fra ulike studier som ikke nødvendigvis er direkte sammenlignbare.

[redacted]

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Basert på innspill fra medisinske fagekspertene anslår DMP at 50–70 pasienter vil være aktuelle for behandling med glofitamab årlig, dersom behandlingen innføres. Beregningene tar utgangspunkt i gjennomsnittlig antall behandlingssykluser fra tabellen over for både glofitamab og Pola-BR.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	10–13 millioner NOK
Avtalepris mottatt 21.11.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom glofitamab blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Virkestoffene epkoritamab og glofitamab er begge bispesifikke antistoffer som er vurdert å være sammenliknbar ved aktuelle indikasjon i mht. til effekt og bivirkninger av Sykehusinnkjøps spesialistgruppe i onkologi. I åpen anbuds konkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (2407 Onkologi) angis det at epkoritamab og glofitamab vil inngå i en sammenligningsgruppe når det foreligger konkurranse blant innførte legemidler.

Epkoritamab ble besluttet ikke innført 17.06.2024 (ID2023_015).

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Metodevurdering pågår, sist oppdatert 09.11.2023. [Lenke](#)

Danmark: Besluttet ikke innført, oktober 2024. [Lenke](#)

«Medicinrådet anbefaler ikke glofitamab som monoterapi til behandling af voksne kræftpatienter med refraktær/relaps diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger. På grund af væsentlig usikkerhed i datagrundlaget finder Medicinrådet det ikke dokumenteret, at behandling med glofitamab øger overlevelsen for patienter med DLBCL sammenlignet med nuværende standardbehandling med kemoterapi i kombination med rituximab. Samtidig er det usikkert, hvilken af de to behandlinger der er forbundet med de sværeste og fleste bivirkninger. Glofitamab er dyrere end nuværende behandling. Medicinrådet vurderer, at de samlede omkostninger til glofitamab er for høje i forhold til usikkerheden om den dokumenterede effekt af behandlingen.»

Skottland (SMC): Besluttet innført 10.06.2024. [Lenke](#)

«glofitamab (Columvi®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), after two or more lines of systemic therapy.»

England (NICE/NHS): Besluttet innført 17.10.2023. [Lenke](#)

«Glofitamab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults after 2 or more systemic treatments. Glofitamab is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.

(...) Indirect comparisons suggest that glofitamab is likely to increase how long people live and how long people have before their condition gets worse, by:

- as much as polatuzumab vedotin with bendamustine plus rituximab
- more than bendamustine plus rituximab (which was used to represent all rituximab-based chemotherapies)

- less than axicabtagene ciloleucel, but the results might favour axicabtagene ciloleucel because of the way the trial was designed.»

Oppsummering

Med nytt pristilbud kan behandling med glofitamab [REDACTED]

Dersom glofitamab blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemidlet tas i bruk fra 01.03.2025.

De bispesifikke antistoffene glofitamab og epkoritamab er vurdert å være sammenlignbare ved aktuell indikasjon, og vil inngå i sammenligningsgruppe i onkologianbudet når det foreligger konkurranse blant innførte legemidler.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_147: Glofitamab (Columvi) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi - ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	03.11.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	12.12.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	28.08.2024
Første beslutning i Beslutningsforum	23.09.2024
Andre beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	07-07-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	12-12-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	03-11-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	09-01-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	31-01-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	05-03-2024
Rapport ferdigstilt	05-07-2024
Total tid hos DMP ¹	245 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	54 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	191 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	67 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	89 dager

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.09.2024	Dato for nei-beslutning i Beslutningsforum
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.11.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.11.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	68 dager hvorav 60 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 29.11.2024

ID2022_147: Glofitamab (Columvi) i monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi – ny pris

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 05.07.2024 samt godkjent SPC for Columvi. Det vises dessuten til prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 16.08.2024 og påfølgende beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 23.09.2024 (sak 105-2024):

1. Glofitamab (Columvi) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk terapi.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Etter videre prisforhandlinger er det mottatt et nytt pristilbud for glofitamab som presenteres her.

Godkjent indikasjon:

Columvi som monoterapi er indisert for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.

I metodevurderingen har DMP kun gjort en sammenstilling av kostnader for relevante behandlingsalternativer, og estimert budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring av glofitamab.

Leverandøren har anmodet om en vurdering av glofitamab i en tidligere behandlingslinje; glofitamab (Columvi) i kombinasjon med gemcitabin og oksaliplatin for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom som ikke er spesifisert på annen måte (DLBCL NOS) som ikke er kandidater for autolog stamcelletransplantasjon (ASCT), ID2024_063¹.

¹ https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_063/



Pristilbud

Roche har 21.11.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
040601	Columvi, konsentrat til infusjonsvæske, 2,5mg, 1 hgl	12 268,40 NOK	
577074	Columvi, konsentrat til infusjonsvæske, 10 mg, 1 hgl	48 209,10 NOK	

Dette tilsvarer en behandlingstkostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 693 084 NOK med maks AUP. Behandlingstkostnaden er beregnet for 12 behandlingssykluser med dosering i henhold til tabellen under fra SPC, inkludert forbehandling med obinutuzumab 1000 mg på dag 1 av første behandlingssyklus.

Behandlingssyklus	Dag	Dose
Syklus 1	Dag 1	Forbehandling med 1000 mg obinutuzumab
	Dag 8	2,5 mg glofitamab
	Dag 15	10 mg glofitamab
Syklus 2–12	Dag 1	30 mg glofitamab

I henhold til SPC skal behandlingen pågå i maksimalt 12 behandlingssykluser, eller inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterlig toksisitet. En behandlingssyklus er 21 dager.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2022_147). Beregningene i tabellen under tar utgangspunkt i 12 (maksimalt antall) sykluser i henhold til SPC.

Prisnotat	Datert	Kostnad per behandlingssyklus (syklus 2–12) RHF-AUP inkl. mva.	Kostnad ved 12 behandlingssykluser RHF-AUP inkl. mva.
1	16.08.2024		
2 (dette)	29.11.2024		

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. DMP har i metodevurderingen beregnet legemiddelkostnader for ulike behandlingsregimer for den aktuelle pasientgruppen i Norge. DMP skriver at kombinasjonsbehandling med polatuzumabvedotin, bendamustin og rituksimab (Pola-BR) er det mest aktuelle sammenligningsalternativet, mens CAR-T-behandling med aksikabtagenciloleucel (axi-cel, Yescarta) kun er et relevant sammenligningsalternativ for en svært begrenset del av pasientene.

DMP skriver i metodevurderingsrapporten at det ikke er grunnlag for å konkludere med at glofitamab har ulik effekt fra Pola-BR hos aktuell pasientgruppe, men at medisinske fageksperter de har konferert med angir at de har god erfaring med bruk av bispesifikke antistoffer gjennom blant annet



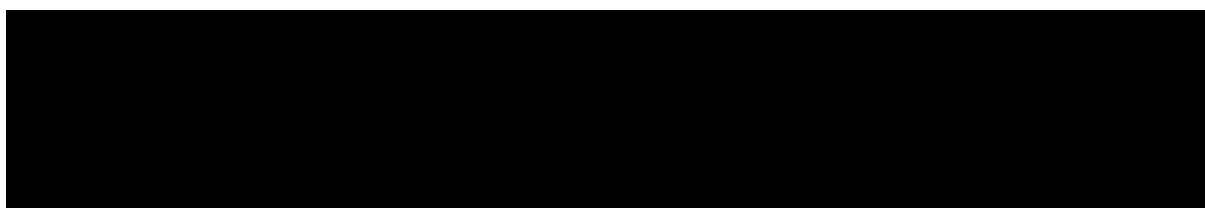
Compassionate Use-programmer, og at de har høyere forventinger til effekten av behandlingen enn ved Pola-BR.

Resultater av DMPs beregninger oppdatert med ny tilbudt RHF-AUP er vist i tabellen under (tilsvarende tabell 16 i metodevurderingsrapporten).

Behandlings-regime	Grunnlag for kostnadsestimat	Kostnad (RHF-AUP, inkl. mva)	Kostnad (RHF-AUP, ekskl. mva)	Kommentar
Glofitamab (Columvi)	Kostnad for [redacted] behandlingssykluser	[redacted]	[redacted]	Basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser i studien NP30179
	Kostnad for 12 behandlingssykluser			Basert på maksimalt antall behandlingssykluser angitt i SPC
Pola-BR (polatuzumab-vedotin, bendamustin og rituksimab)	Kostnad for 3,46 behandlingssykluser			Basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser i studien GO29365
	Kostnad for 6 behandlingssykluser			Basert på maksimalt antall behandlingssykluser angitt i SPC
Axi-cel (Yescarta)	1 infusjonspose			Éngangsbehandling

Kostnadene for glofitamab og Pola-BR i tabellen over er oppgitt både ved maksimalt antall behandlingssykluser i henhold til SPC, samt basert på gjennomsnittlig antall behandlingssykluser fra behandlingenes respektive registreringsstudier. Ved maksimalt antall behandlingssykluser for begge behandlinger, [redacted]

Med gjennomsnittlig antall behandlingssykluser fra behandlingenes respektive studier, [redacted]. DMP understreker at sistnevnte er en «naiv» sammenligning av gjennomsnittlig behandlingsslengde fra ulike studier som ikke nødvendigvis er direkte sammenlignbare.



Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Basert på innspill fra medisinske fageksperter anslår DMP at 50–70 pasienter vil være aktuelle for



behandling med glofitamab årlig, dersom behandlingen innføres. Beregningene tar utgangspunkt i gjennomsnittlig antall behandlingssykluser fra tabellen over for både glofitamab og Pola-BR.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	10–13 millioner NOK
Avtalepris mottatt 21.11.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom glofitamab blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Virkestoffene epkoritamab og glofitamab er begge bispesifikke antistoffer som er vurdert å være sammenliknbar ved aktuelle indikasjon i mht. til effekt og bivirkninger av Sykehusinnkjøps spesialistgruppe i onkologi. I åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (2407 Onkologi) angis det at epkoritamab og glofitamab vil inngå i en sammenligningsgruppe når det foreligger konkurranse blant innførte legemidler.

Epkoritamab ble besluttet ikke innført 17.06.2024 ([ID2023_015](#)).

Informasjon om refusjon av glofitamab (Columvi) i andre land

Sverige: Metodevurdering pågår, sist oppdatert 09.11.2023².

Danmark: Besluttet ikke innført, oktober 2024³.

«Medicinrådet anbefaler ikke glofitamab som monoterapi til behandling af voksne kræftpatienter med refraktær/relaps diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) efter to eller flere systemiske behandlinger. På grund af væsentlig usikkerhed i datagrundlaget finder Medicinrådet det ikke dokumenteret, at behandling med glofitamab øger overlevelsen for patienter med DLBCL sammenlignet med nuværende standardbehandling med kemoterapi i kombination med rituximab. Samtidig er det usikkert, hvilken af de to behandlinger der er forbundet med de sværeste og fleste bivirkninger. Glofitamab er dyrere end nuværende behandling. Medicinrådet vurderer, at de samlede omkostninger til glofitamab er for høje i forhold til usikkerheden om den dokumenterede effekt af behandlingen.»

Skottland (SMC): Besluttet innført 10.06.2024⁴.

«glofitamab (Columvi®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: *as monotherapy for the treatment of adult patients with relapsed or refractory (R/R) diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), after two or more lines of systemic therapy.»*

England (NICE/NHS): Besluttet innført 17.10.2023⁵.

² <https://samverkanlakemedel.se/produktinfo/columvi-glofitamab>

³ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/g/glofitamab-columvi-diffust-storcellet-b-cellelymfom-dlbcl>

⁴ <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/glofitamab-columvi-full-smc2614/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta927/chapter/1-Recommendations>



«Glofitamab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma in adults after 2 or more systemic treatments. Glofitamab is only recommended if the company provides it according to the commercial arrangement.

(...) Indirect comparisons suggest that glofitamab is likely to increase how long people live and how long people have before their condition gets worse, by:

- as much as polatuzumab vedotin with bendamustine plus rituximab
- more than bendamustine plus rituximab (which was used to represent all rituximab-based chemotherapies)
- less than axicabtagene ciloleucel, but the results might favour axicabtagene ciloleucel because of the way the trial was designed.»

Oppsummering

Med nytt pristilbud kan behandling med glofitamab

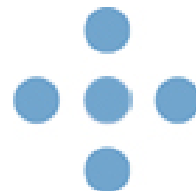
Dersom glofitamab blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemidlet tas i bruk fra 01.03.2025.

De bispesifikke antistoffene glofitamab og epkoritamab er vurdert å være sammenlignbare ved aktuell indikasjon, og vil inngå i sammenligningsgruppe i onkologianbudet når det foreligger konkurranse blant innførte legemidler.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.09.2024	Dato for nei-beslutning i Beslutningsforum
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.11.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.11.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	68 dager hvorav 60 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 007 – 2025 ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi – ny pris

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi – ny pris

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) innføres ikke i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi – ny pris*

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

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_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi – ny pris

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) ikke innføres i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig 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 et nytt pristilbud på for en kombinasjon av legemidler som er tidligere besluttet ikke innført i systemet for Nye metoder.

I metodevurderingen har DMP vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. DMP vurderer at den helseøkonomiske analysen er svært usikker, særlig dokumentasjonen av relativ effekt, inklusjon av etterfølgende behandlingslinje og modellering av totaloverlevelse. DMP har vurdert innsendt dokumentasjon for to populasjoner:

1. Pasienter som er egnet for behandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR). Denne populasjonen omfatter yngre pasienter (<65–70 år) i god form og uten vesentlige komorbiditeter som har behandlingstrengende KLL når behandlingsmålet er livsforlengelse. For denne populasjonen har DMP gjort to kostnad-per-QALY-analyser, basert på to ulike metoder for indirekte sammenligninger. DMP kan ikke si hvilken av analysene som er mest sannsynlige.

2. Pasienter som er egnet for behandling med bendamustin og rituksimab (BR). Denne pasientgruppen omfatter eldre pasienter (>65–70 år) med god funksjonsstatus. For denne populasjonen har DMP kun presentert en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene, da den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt i innsendt analyse er for stor.

I metodevurderingen har DMP ikke vurdert pasientpopulasjonen som er uegnet for behandling med verken FCR eller BR, da de skriver at medisinske fageksperter mener disse pasientene ikke er aktuelle for kombinasjonsbehandling med ibrutinib og venetoklaks.

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et nytt prisnotat basert på nytt pristilbud fra leverandør.

Tidligere relevante beslutninger

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (21.10.2024)

1. Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) innføres ikke i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Ibrutinib som monoterapi er tidligere besluttet innført til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunoterapi ikke er egnet (ID2013_030, beslutningsdato 14.12.2015).

Ibrutinib er i tillegg besluttet *ikke* innført ved følgende KLL-indikasjoner:

- ID2013_030: Ibrutinib (Imbruvica) til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- ID2019_026: Ibrutinib (Imbruvica) som kombinasjonsbehandling med obinutuzumab til kronisk lymfatisk leukemi (KLL)
- ID2020_033: Ibrutinib (Imbruvica) som førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del(11q22) mutasjon
- ID2020_035 Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab).

Venetoklaks er tidligere besluttet innført i kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne med KLL som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer (ID2018_017, beslutningsdato 26.08.2019), samt i kombinasjon med et anti-CD-20-antistoff til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet KLL med 17p-delesjon/TP53-mutasjon og/eller 11q-delesjon (ID2019_100/ID2022_002, beslutningsdato 31.05.2021).

Fra [metodevurderingen](#)

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet ibrutinib (Imbruvica) kombinert med venetoklaks (Venclyxto). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMP sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_067: Ibrutinib (Imbruvica) / venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi.
Legemiddelfirma	Janssen
Preparat	Imbruvica og Venclyxto
Virkestoff	Ibrutinib og venetoklaks
ATC-kode	L01EL01 og L01XX52
Aktuell indikasjon	Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi* *Det er kun kombinasjonen ibrutinib og venetoklaks som er aktuell for denne metodevurderingen, i tråd med bestillingen
Virkningsmekanisme	Ibrutinib er en potent, småmolekylær hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK). En BTK-hemmer blokkerer enzymet Brutons tyrosinkinase, som hjelper B-celler med å overleve og cellevekst. Venetoklaks er en potent, småmolekylær hemmer av proteinet B-cellelymfom 2 (Bcl-2). Bcl-2 uttrykkes i store mengder i leukemiceller hvor det hjelper kreftcellene med å overleve lengre i kroppen (anti-apoptotisk). Venetoklaks blokkerer aktiviteten til Bcl-2, noe som fører til utstrakt celledød samt redusert vekst av kreftcellene.
Dosering	Ibrutinib gis som monoterapi 420 mg daglig i 3 sykluser a 28 dager, etterfulgt av 12 sykluser kombinert med venetoklaks. Startdosen på venetoklaks er 20 mg daglig i 7 dager etterfulgt av en gradvis økning over en periode på 5 uker opp til daglig dose på 400 mg.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Kommentar	Dokumentasjonsgrunnlaget som er sendt inn av Janssen er ikke egnet til å vurdere samtlige pasienter som inngår i indikasjonsordlyden eller bestillingsordlyden (se kapittel 1.1.3 for mer informasjon). DMP har vurdert to pasientpopulasjoner, de som er egnet og de som er uegnet for behandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR) og som i norsk klinisk praksis er aktuelle for behandling med enten FCR eller bendamustin, rituksimab (BR).
-----------	---

Sykdom

Tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi	
Om sykdommen	Kronisk lymfatisk leukemi (KLL) er en saktevoksende malign blodkreftsykdom. KLL utvikler seg fra B-lymfocytter som er den celletypen som normalt produserer antistoffer og er viktig for å bekjempe infeksjoner. I tillegg vil den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter fortrenge andre viktige blodceller og blodplater og fører til anemi, infeksjoner og økt blødningstendens. KLL er den vanligste typen blodkreft i Norge, hvert år diagnostiseres det 300–350 pasienter. Median alder ved diagnosetidspunktet for KLL er ca. 72 år.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er omtrent henholdsvis 40 og 55 pasienter som er egnet og uegnet for behandling med FCR og er aktuelle for behandling med ibrutinib + venetoklaks (I+V) i Norge. Dette ekskluderer pasienter med TP53 mutasjon, 11q- og 17p-delesjoner.
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>De fleste pasientene med KLL er ikke behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet. De to gruppene med pasienter som omfattes av denne metodevurderingen er definert i Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer.</p> <p><u>Pasienter som kvalifiserer til behandling med FCR defineres slik:</u> Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende KLL bør behandles med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab) når behandlingsmålet er livsforlengelse.</p> <p><u>Pasienter som kvalifiserer til behandling med BR defineres slik:</u> Pasientgruppen inkluderer eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus og andre pasienter uegnet for FCR behandling (som kan anbefales behandling med BR).</p>

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av de helseøkonomiske analysene DMP har lagt til grunn	
Populasjon	DMP har vurdert innsendt dokumentasjon for to populasjoner: <ol style="list-style-type: none">1. Egnert for FCR: Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditeter2. Uegnet for FCR: Eldre (>65–70 år) pasienter med god funksjonsstatus Janssen sendte opprinnelig også inn en analyse av pasienter uegnet for FCR med betydelig komorbiditeter, men denne er ikke vurdert siden medisinske fageksperter mener at disse ikke er aktuelle for behandling med I+V.
Intervensjon	Ibrutinib kombinert med venetoklaks (I+V)
Komparator	For populasjonene over er følgende komparatorer analysert: <ol style="list-style-type: none">1. Fludarabin, syklofosfamid og rituksimab (FCR)2. Bendamustin og rituksimab (BR)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	Relativ effekt baserer seg på indirekte sammenligner hvor følgende kilder inngår: CAPTIVATE, en åpen enarmet fase II-studie. ECOG1912, en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie. GLOW, en randomisert, kontrollert åpen fase III-studie. ALLIANCE, en randomisert, kontrollert åpen fase II-studie.
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende henholdsvis 39 og 30 år for analysene av egnert og uegnet populasjon.

DMP vurderer at innsendt analyse og forutsetningene som er lagt til grunn er svært usikre, særlig dokumentasjonen av relativ effekt, inklusjon av en etterfølgende behandlingslinje (PFS2) og modelleringen av totaloverlevelse (OS). DMP har nylig har gjort en metodevurdering av ibrutinib som kontinuerlig monoterapi (ID2020_035) som var basert på en RCT med den samme studien (ECOG1912) som komparator-arm i ITC for analysene av pasienter som er egnert for behandling med FCR. Denne metodevurderingen er brukt som støtte bl.a. i å estimere PFS og OS utover den perioden det finnes studiedata for. DMP har også validert andre antagelser opp mot metodevurderingen for ibrutinib (ID2020_035). Støtte fra denne utredningen har vært avgjørende for at vi har valgt å presentere resultater fra den helseøkonomiske analysen av kombinasjonen med venetoklaks og ibrutinib for populasjonen som er egnert for FCR til tross for stor usikkerhet i innsendt dokumentasjon. DMP understreker at samme antagelser ikke nødvendigvis kan godtas i fremtidige metodevurderinger.

Populasjon egnert for behandling med FCR

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Janssen og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført flere egne analyser for populasjonen som er egnert for behandling med FCR med utgangspunkt i den innsendte analysen. Fordi det er stor usikkerhet knyttet til modelleringen av effekt, har DMP valgt å presentere to hovedanalyser som er forskjellige i metoden for en indirekte sammenligning. En sammenligning er basert på I+V-populasjonen fra CAPTIVATE (ATT metode i analyse 1), og den andre er basert på FCR-populasjonen fra ECOG1912 (ATC metode i analyse 2). Vi kan ikke si hvilken som er mest sannsynlig da begge populasjonene er representative for norsk klinisk praksis, og begge

metodene er teknisk likeverdige. Det er i tillegg andre parametere DMP vurderer som usikre, blant annet type påfølgende behandling og andelen pasienter som mottar påfølgende behandling. Usikkerheten er ytterligere beskrevet i kapittel 4.1.3 og i *DMPs vurdering av usikkerhet*. Resultatene fra analysene DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellene under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

DMPs analyse 1 basert på ATT metode (gjennomsnittlig behandlingseffekt i behandlet populasjon) for en indirekte sammenligning*

	I+V	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 750 894	2 014 755	736 140
Totale QALYs	8,780	8,272	0,508
Totale leveår	11,387	10,906	0,482
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 449 102
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 527 733

* hvor FCR-populasjonen ble justert for å tilpasses I+V-populasjonen

DMPs analyse 2 basert på ATC metode (gjennomsnittlig behandlingseffekt i kontrollpopulasjon) for en indirekte sammenligning*

	I+V	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 674 595	2 149 203	525 392
Totale QALYs	9,025	7,762	1,263
Totale leveår	11,683	10,287	1,396
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			415 911
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			376 390

* hvor I+V-populasjonen ble justert for å tilpasses FCR-populasjonen

Populasjon uegnet for behandling med FCR

For uegnet populasjon har DMP valgt å ikke presentere resultater av den helseøkonomiske analysen fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. DMP har gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene for populasjonen som er uegnet for FCR.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks (I+V) sammenlignet med kjemoimmunterapi (FCR eller BR) er dokumentert gjennom indirekte sammenlikninger (ITC) ved å bruke *propensity score* (PS) basert vektning. I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: progresjonsfri overlevelse i første behandlingslinje (PFS1), PFS i andre behandlingslinje (PFS2) og post-progresjon overlevelse (PPS). Totaloverlevelse (OS) brukes ikke direkte i den økonomiske modellen, men er modellert som en sum av tid brukt i hver av de ovennevnte tilstandene. Effektdata, data for påfølgende behandling, sikkerhet og helse relatert livskvalitet er basert på data fra de kliniske studiene CAPTIVATE, ECOG1912, GLOW, ALLIANCE (for PFS1) og RESONATE (for PFS2).

Populasjon egnet for behandling med FCR

Dokumentasjon for relativ effekt ved PFS1 er basert på data fra den enarmede studien CAPTIVATE og FCR-armen fra ECOG1912. DMP har i sin hovedanalyse for pasienter egnet for FCR behandling valgt å tilpasse individuelle parametriske funksjoner til KM-data som innhentet i ITC-ene. To PS-analyser, ATT (hvor komparatorstudiepopulasjonen er justert for å samsvare med I+V-populasjonen) og ATC (hvor I+V-populasjonen er justert for å samsvare med komparatorpopulasjonen) produserte relative effektestimater som skilte seg vesentlig fra hverandre. For å reflektere forskjellen mellom ATT- og ATC-resultatene, og synliggjøre usikkerheten rundt det relative effektestimatet, valgte DMP å presentere resultatene fra begge analysene og har derfor to likestilte hovedanalyser for pasienter egnet for FCR behandling.

I DMPs hovedanalyser estimeres det at pasienter som behandles med I+V i gjennomsnitt får 0,51 og 1,2 flere gode leveår (QALY) med henholdsvis ATT og ATC metoden sammenlignet med pasienter som behandles med FCR. I+V gjør at pasienter med KLL får en reduksjon av kreftceller som fører til en betydelig effekt i PFS og det er den forlengede tiden i dette sykdomsstadiet hvor helsegevinsten oppnås. Hvorvidt det gir en overlevelsesgevinst å behandle med I+V i førstelinje hos disse pasientene er uvisst, da dataene for OS er umodne. Ved tilgang på mer modne OS-data vil det uansett være vanskelig å isolere effekten av førstelinjebehandling, siden påfølgende behandling i begge behandlingsarmene vil påvirke totaloverlevelsen.

Kombinasjonsbehandling med I+V i aktuell metodevurdering er tidsbegrenset og med det kan pasientene tilbys tidsbegrenset behandling med mulighet for en behandlingsfri periode.

Pasienter som ble behandlet med FCR i ECOG1912 hadde en høyere frekvens av bivirkninger av grad 3-5 enn pasienter behandlet med I+V i CAPTIVATE. Måten bivirkninger er modellert påvirker resultatet av modellen og det er en uforholdsmessig større forskjell i bivirkninger i denne metodevurderingen enn det som ble rapportert i ID2020_035. DMP legger i hovedsak til grunn de samme bivirkningsratene som Janssen i modellen, men legger til en frekvens av infeksjoner på 8,4 % i I+V-armen fra CAPTIVATE og på 9,1 % i FCR-armen.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Egnet populasjon

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med I+V er om lag 100 000 NOK, som gir totale legemiddelkostnader per pasient på 1,3 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Til sammenligning er de totale legemiddelkostnadene for behandling med FCR om lag 200 000. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med legemiddelbehandling i 2. linje, administrasjon, håndtering av bivirkninger, monitorering og oppfølging samt kostnader ved livets slutfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med I+V er ca. 2,75 millioner NOK i analyse 1 og 2,67 millioner NOK i analyse 2 per pasient (diskontert). Dette er omtrent 740 000 NOK mer i analyse 1 og 525 000 NOK mer i analyse 2 per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med FCR.

DMP har estimert at merkostnad for I+V sammenliknet med FCR basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

- Analyse 1 basert på ATT-metoden for en indirekte sammenligning:
1,45 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1,53 millioner NOK per vunnet leveår
- Analyse 2 basert på ATC- metoden for en indirekte sammenligning:
416 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
376 000 NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Egnet populasjon

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at tidligere ubehandlet KLL for denne populasjonen behandlet med FCR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 7,3 QALYs basert på analyse 1 og 8,3 QALYs basert på analyse 2. Disse alvorlighetsberegningene er trolig overestimerte siden de er høyere enn APT på 4,3 QALYs beregnet i metodevurderingen med ibrutinib monoterapi (ID2020_035). Alvorlighetsberegningene i ID2020_035 var basert på bedre evidens av modellering av effekt og mer modne data.

Vurdering av prioriteringskriteriene for uegnet populasjonen:

DMP presenterer ikke analyser av pasienter uegnet for FCR som kan kvalifisere for behandling med BR fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. KM dataene for PFS i de indirekte analysene er svært umodne og ga ekstrapolering av I+V som var mer optimistisk enn i egnet populasjon, noe som ikke er plausibelt. En ytterligere begrensning av modellering av effekt i den uegnede populasjonen er stor avhengighet av PFS2, som gir store utsalg på resultatet (IKER) og er basert på usikre antagelser. Den modellerte OS-gevinsten kunne ikke støttes av ITC resultater, klinisk plausibilitet, eller gode eksterne kilder tilsvarende som for egnet populasjonen.

DMP har likevel gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene for populasjonen som er uegnet for FCR.

Nytte

Basert på de indirekte sammenligningene vurderer DMP at det er rimelig å anta en større gevinst i progresjonsfri overlevelse (PFS 1) av I+V sammenliknet med BR enn det som er blitt vist for I+V sammenliknet med FCR. I+V vil gi en klinisk relevant nytte i form av økt PFS1 for pasienter uegnet for FCR behandling, men hvor stor OS-gevinst dette vil medføre er usikkert.

Ressursbruk

For uegnet populasjon blir legemiddelkostnadene for I+V noe lavere på grunn av lavere doseintensitet. I Janssen sin grunnanalyse er de totale legemiddelkostnadene av I+V omtrent 1,2 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Til sammenligning er de totale legemiddelkostnadene av BR 170 000 NOK. DMP vurderer at behandling med I+V trolig vil føre til kostnadsbesparelser knyttet til etterfølgende behandling og oppfølging av sykdommen fordi færre pasienter vil progrediere eller progrediere senere, sammenliknet med behandling med BR.

Alvorlighet

DMP ikke har gått videre med den helseøkonomiske modellen for uegnet populasjon og har derfor ikke beregnet en APT for populasjonen som er uegnet for FCR. Sammenliknet med egnet populasjon har uegnet populasjon høyere gjennomsnittsalder ved diagnose (61 versus 71 år). Pasientene som er egnet for BR har høyere alder, men sannsynligvis også dårligere prognose knyttet til sykdomsforløp av KLL og komorbiditet. Disse to faktorene trekker i hver sin retning når det gjelder beregninger av alvorlighet og det er derfor vanskelig å konkludere om alvorlighet målt som APT vil være forskjellig fra pasientgruppen som er egnet for FCR.

Oppsummert mener DMP at det kan antas at nytten for pasienter uegnet for FCR i alle fall ikke er lavere enn den som er vist for pasienter egnet for FCR når det gjelder endepunktet PFS1, og kostnadene til behandling med I + V trolig er noe lavere i denne gruppen. Det er usikkerhet rundt beregningen av alvorlighet og tilhørende betalingsvillighet i saken, men gitt at man legger til grunn i en pragmatisk

tilnærming at alvorligheten ikke skiller seg vesentlig mellom populasjonene, er det grunn til å forvente at betingelsene for oppfyllelse av prioriteringskriteriene vil samsvare mellom de to populasjonene.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk I+V ved behandling av ubehandlet KLL vil være

- omtrent 60 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.
- omtrent 75 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. for pasientpopulasjonen som er uegnet for behandling med FCR.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Beregningene inkluderer ikke legemiddelkostnader ved påfølgende behandling eller administrasjonskostnader. Behandling med I+V vil føre til besparelser knyttet til legemiddelbehandling i andre linje sammenlignet med behandling med kjemoimmunterapi (FCR eller BR). Det er usikkert hvordan påfølgende behandling påvirker budsjettberegningene. Medisinske fageksperter er usikre på type og fordeling av påfølgende behandling, i tillegg er ikke alle pasienter som progredierer behandlingstrengende.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Egnet populasjon

Det foreligger ikke studier som sammenligner I+V direkte med FCR. Relativ effekt ved PFS i første behandlingslinje (PFS1) er derfor basert på uankrede indirekte sammenligninger (ITC). Selv om ITC-ene er basert på data på pasientnivå fra CAPTIVATE og ECOG1912 og justert for alle tilgjengelige variabler, er ikke alle skjvheter justert for i analysene. CAPTIVATE hadde kun en studiearm, noe som kan føre til seleksjons-, klinisk utførelses- og/eller vurderingsskjvhet. Det åpne studiedesignet til ECOG1912, og bruken av utprøver-vurdert PFS (i motsetning til PFS vurdert av uavhengig komité), reduserer også kvaliteten på resultatene. I tillegg er analysene basert på kort oppfølgingstid og svært umodne data. De to ulike indirekte analysene utført med ATT metode og ATC metode gir svært ulike resultater. DMP har i denne saken valgt å presentere begge analyser for å illustrere hvor sensitive resultatene er basert på forskjeller i metoden for de to analysene.

Behandling i andre linje (PFS2)

Påfølgende behandling modelleres som en separat helsetilstand, PFS i andre behandlingslinje (PFS2), med ulik effekt avhengig av type behandling pasientene mottar. Valg av behandling ved PFS2 har derfor stor betydning for resultatene siden det har innvirkning på både kostnader og effekt. Data for påfølgende behandling i CAPTIVATE og ECOG1912 er begrenset, så effekten ved PFS2 er basert på eksterne studier. Pasienter som mottok ibrutinib som andrelinjebehandling i RESONATE studien, ble brukt som referansearm for å estimere effekt i PFS2. I RESONATE studien hadde majoriteten av pasientene i ibrutinib-armen mottatt tidligere behandling med alkylende legemidler, purinanaloger og/eller anti-CD-20 antistoff, i kombinasjon kan dette være en relevant behandling i forhold til førstelinjebehandling med FCR. De selekterte pasientene fra ibrutinib armen i denne studien hadde mottatt 1-2 tidligere behandlinger og hadde flere mutasjoner, og PFS2 referansearmen i modellen er derfor trolig underestimert. Dessuten hadde ikke pasientene mottatt verken FCR eller I+V som førstelinjebehandling som gjør at resultatene fra RESONATE ikke er direkte overførbare mht effekt i 2. linje i denne metodevurderingen.

Siden I+V er en ny kombinasjonsbehandling fagekspertene ikke har erfaring med, er også type påfølgende behandling i norsk klinisk praksis usikker. Fordi klinisk praksis er kompleks, synes fagekspertene det er

utfordrende å validere type og fordeling av påfølgende behandling i begge armer. Valg av påfølgende behandling har stor innvirkning på resultatene og drar IKER i ulike retninger. I DMPs hovedanalyser mottar 20 % av pasientene BR og 80 % BTK-hemmer som kontinuerlig monoterapi ved progresjon etter behandling med I+V. En endring til at 100 % mottar BR fører til lavere nytte og lavere kostnader i I+V armen. Mens en endring til at alle pasientene blir rebehandlet med I+V fører til vesentlig lavere IKER siden det reduserer de inkrementelle kostnadene og øker nytten. I realiteten vil pasientene motta ulik behandling avhengig av når de får progresjon, komorbiditeter og funksjonsstatus.

Påfølgende behandling etter FCR er ikke like usikker som påfølgende behandling etter I+V siden fagekspertene har erfaring med FCR-behandling. I DMPs analyser mottar 65 % VR og 35 % BTK-hemmer som monoterapi etter behandling med FCR. En +/- 5% endring i denne fordelingen av etterfølgende behandling endrer IKER ca. +/- 150 000 i DMPs analyse 1 og ca. +/- 65 000 i DMPs analyse 2.

KLL er en kronisk sykdom pasientene kan leve lenge med uten behov for behandling, selv om de progredierer. Medisinske fagekspertene har gitt innspill om at ikke alle pasientene trenger behandling ved progresjon, dvs. omtrent 40 % kan gå uten behandling selv om de har progrediert. I modellen vil pasienter som progredierer gå over til stadiet PFS2. Måten dette er modellert på gjør at helsetilstanden for pasienter som har progrediert, men som ikke behøver behandling enda tilsvarer helsetilstanden til en pasient som har en progresjon som er behandlingskrevende. I modellen fører det ikke til en plausibel pasientflyt når det antas at kun 60 % mottar påfølgende behandling i samsvar med klinisk praksis, siden de resterende pasientene som har progrediert, men ikke har behov for å starte ny behandling da beveger seg direkte til en helsetilstand med dårligere livskvalitet. DMP har derfor justert ned legemiddelkostnadene og justert opp nyttevektene ved PFS2 i en egen scenarioanalyse for å vise innvirkningen på resultatet ved at 40 % går ubehandlet ved progresjon. Dette scenariet gjør at IKER går opp omtrent 400 000 i analyse 1 og 200 000 i analyse 2.

OS er ikke modellert direkte basert på studiedata, men er en funksjon av de andre helsetilstandene i modellen. I modellen gir behandling med I+V bedre OS enn ved behandling med FCR, fordi det er forskjeller i PFS1. Det å anta at en PFS-gevinst oversettes til OS-gevinst er en sterk antagelse som ikke er underbygget av empiriske bevis. Siden KLL er en kronisk sykdom pasientene lever lenge med, er det ifølge medisinske fagekspertene ikke dokumentert forskjeller i OS mellom ulike behandlingsregimer. Det er ingen måte å validere om modellert OS er plausibel på siden data på OS fra CAPTIVATE og ECOG1912 fortsatt er umodne, på tross av relativt lang oppfølgingstid i de kliniske studiene. DMP kan ikke utelukke at modellert OS-gevinst er over- eller underestimert, noe som vil påvirke IKER.

Janssen har ikke identifisert data på helserelatert livskvalitet hos pasienter med KLL som har progrediert. Derfor har de anvendt en vignettstudie basert på den generelle befolkningen i Storbritannia sin oppfatning av KLL for å beregne livskvaliteten ved helsetilstandene PFS2 og PPS i modellen. Det betyr at livskvaliteten ikke gjenspeiler hvordan pasientene selv opplever sin livskvalitet knyttet til de to helsetilstandene, som er å foretrekke i metodevurderinger. Legemiddelverket har likevel godtatt Janssen sin tilnærming i mangel på annen valid dokumentasjon av livskvalitet hos aktuelle pasienter. Usikkerheten er noe mindre knyttet til nytten ved helsetilstanden PFS1 siden den er basert på innhenting av spørreskjemaer hos pasienter med KLL. I enveissensitivitetsanalyser gir endringer i livskvalitet knyttet til PFS1 og PFS2 store utslag på IKER. Vi vet ikke i hvilken retning usikkerheten knyttet til helserelatert livskvalitet vil påvirke IKER.

DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Pristilbud

J&J har 12.12.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser på Imbruvica:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
586171	Imbruvica, kapsel 140 mg, 28 stk	19 576,60 NOK	
392962	Imbruvica, kapsel 280 mg, 28 stk	39 117,00 NOK	
143617	Imbruvica, kapsel 420 mg, 28 stk	58 657,30 NOK	

Abbvie har 13.12.2024 tilbudt følgende priser på Venclyxto:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
115754	Venclyxto, tablett 10 mg, 14 stk	7 612,50 NOK	
537354	Venclyxto, tablett 50 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
528542	Venclyxto, tablett 100 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
532535	Venclyxto, tablett 100 mg, 112 stk	78 747,40 NOK	
538776	Venclyxto, tablett 100 mg, 14 stk	12 657,90 NOK	

Ved kombinasjonsbehandling av I+V skal ibrutinib gis som monoterapi i 3 sykluser², etterfulgt av 12 sykluser med ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks. Dette tilsier en maksimal behandlingstid på 15 sykluser som tilsvarer ca. 14 måneder.

En behandlingstid for I+V på 15 sykluser tilsvarer legemiddelkostnader på totalt [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 779 046 NOK (Imbruvica 879 860 NOK og Venclyxto 899 186 NOK) med maks AUP. Legemiddelkostnadene er beregnet i henhold til SPC for Imbruvica og Venclyxto, med en dosering 420 mg ibrutinib per dag, og dosetitrering av venetoklaks opp til 400 mg per dag i løpet av en 5-ukers periode. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per måned ved en behandlingstid på 15 sykluser er [redacted] RHF-AUP.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2022_067):

Prisnotat	Datert	Gjennomsnittlig månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Kostnad for 15 behandlingssykluser med I+V RHF-AUP inkl. mva.
1	29.08.24		
2 (dette)	19.12.2024		

Kostnadseffektivitet

1. Pasientpopulasjon som er egnet for behandling med FCR:

DMP har i metodevurderingen beregnet merkostnad per vunnet QALY (IKER) for I+V sammenlignet med FCR, for pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.

DMP har valgt å presentere to hovedanalyser som gir veldig forskjellig resultater. Forskjellen mellom det to analysene er forbundet med hvilken metode for indirekte sammenligninger av klinisk effekt som benyttes. DMP anser de to analysene å være likeverdige. Resultatene med oppdaterte RHF-priser er vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Analyse 1, ATT metode: 1 449 102 NOK/QALY Analyse 2, ATC metode: 415 911 NOK/QALY
Avtalepris uten mva. mottatt 15.08.2024 for Imbruvica og 19.08.2024 for Venclxyto	

Dersom man anser resultatene fra de to analysene for å være like sannsynlige og dermed vektet resultatene med like stor sannsynlighet, gir det en vektet IKER på [REDACTED] med RHF-AUP.

DMP har utført flere scenarioanalyser som trekker resultatene i ulik retning. Det er verdt å merke seg at i DMP sine hovedanalyser antas det at alle pasienter får påfølgende behandling ved progresjon. Medisinske fagekspertene har imidlertid gitt innspill til metodevurderingen om at alle pasientene ikke trenger behandling ved progresjon, og at omtrent 40 % kan gå uten behandling. I scenarioanalysen der DMP juster denne antagelsen resulterer dette i at IKER øker betydelig.

Når det gjelder usikkerhet generelt knyttet til resultatene av analysene skriver DMP: «DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.»

DMP har beregnet absolutt prognosetap (APT) for pasienter som er egnet for behandling med FCR til ca. 7,3 QALY og ca. 8,3 QALY basert på henholdsvis analyse 1 og 2. DMP skriver imidlertid at APT trolig er overestimert i analysene, og at APT beregnet på tilsvarende populasjon i ID2020_035³ er mer troverdig på grunn av bedre dokumentasjon. I ID2020_035 ble APT beregnet til ca. 4,3 QALY.

2. Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, men kvalifisert for behandling med BR:

DMP har ikke presentert analyser av pasienter uegnet for FCR som kan kvalifisere for behandling med BR, fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. DMP har likevel gjort følgende kvalitative vurdering av prioriteringskriteriene for denne pasientpopulasjonen: «Oppsummert mener DMP at det kan antas at nytten for pasienter uegnet for FCR i alle fall ikke er lavere enn den som er vist for pasienter egnet for FCR når det gjelder endepunktet PFS1, og kostnadene til behandling med I + V trolig er noe lavere i denne gruppen. Det er usikkerhet rundt beregningen av alvorlighet og tilhørende betalingsvillighet i saken, men gitt at man legger til grunn i en pragmatisk tilnærming at alvorligheten ikke skiller seg vesentlig mellom populasjonene, er det grunn til å forvente at betingelsene for oppfyllelse av prioriteringskriteriene vil samsvare mellom de to populasjonene.»

3. Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, og med betydelige komorbiditeter:

DMP har vurdert at denne pasientpopulasjonen ikke er aktuell for behandling med I+V.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, basert på oppdaterte priser:

1. Pasientpopulasjon som er egnet for behandling med FCR:

DMP antar at 40 pasienter er aktuelle for behandling per år i denne pasientpopulasjonen.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 60 millioner NOK
Avtalepriser mottatt august 2024 inkl. mva.	

2. Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, men kvalifisert for behandling med BR:

DMP antar at 55 pasienter er aktuelle for behandling per år i denne pasientpopulasjonen.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 75 millioner NOK
Avtalepriser mottatt august 2024 inkl. mva.	

Dersom kombinasjonen I+V innføres til behandling av begge pasientpopulasjonene er de samlede budsjettkonsekvensene estimert til [redacted] og ca. 135 millioner NOK med henholdsvis RHF-AUP og maks AUP.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom kombinasjonsbehandling med I+V blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan behandlingen tas i bruk fra 01.03.2025 da nye priser kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av kombinasjonen ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i andre land

Sverige: [Innført](#), august 2023.

«Subventioneras endast: 1) för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL»

Danmark: [Innført](#), februar 2024.

«Ibrutinib i kombination med venetoclax er blevet direkte indplaceret i: Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)»

Skottland (SMC): [Innført](#), september 2023.

England (NICE/NHS): [Innført](#), mai 2023.

Oppsummering

DMP har vurdert kombinasjonsbehandling med I+V for tre pasientpopulasjoner.

1) Pasienter egnet for behandling med FCR.

DMP har presentert to likestilte hovedanalyser som presenterer kostnad per QALY. Det er stor forskjell i resultatene. IKER i analyse 1 og 2 i DMP sine hovedanalyser er på henholdsvis [redacted] når man legger til grunn oppdaterte priser.

Dersom man legger en vektet IKER til grunn for beslutningen, blir IKER [redacted]

- 2) *Pasienter uegnet for behandling med FCR, men kvalifiserer til behandling med BR.*
DMP har ikke presentert kostnad per QALY for denne pasientpopulasjonen fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt anses som for stor. DMP har gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene og skriver at ved en pragmatisk tilnærming er det grunn til å forvente at betingelsene for oppfyllelse av prioriteringskriteriene vil samsvare med pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.
- 3) *Pasienter uegnet for behandling med FCR og med betydelig komorbiditeter.*
DMP har vurdert at denne pasientpopulasjonen ikke er aktuell for behandling med I+V.

Dersom kombinasjonen I+V innføres til behandling av pasientpopulasjon 1) og 2), er de samlede budsjettkonsekvensene estimert til [REDACTED] og ca. 135 millioner NOK med henholdsvis RHF-AUP og maks AUP.

Dersom kombinasjonsbehandling med I+V blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan behandlingen tas i bruk fra 01.03.2025.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_067: Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi – ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	12.05.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	20.06.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	03.09.2024
Første beslutning i Beslutningsforum	21.10.2024
Andre beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	02-08-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-06-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	15-02-2023
Medisinske fagekspertter rekruttert til saken	27-03-2023
Saken tildelt saksutredere	23-10-2023
Medisinske fagekspertter involvert i saken fra og med	17-01-2024
Rapport ferdigstilt	05-07-2024
Total tid hos DMP ¹	506 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	148 dager Fra 16-11-2023 til 15-12-2023 (Parametriske funksjoner og statistiske tilpasninger iht. DMPs Retningslinjer) Fra 20-12-2023 til 08-03-2024 (Ytterligere parametriske tilpasninger) Fra 18-03-2024 til 02-04-2024 (Korrigere feil i modelleringen) Fra 23-04-2024 til 26-04-2024 (Avklaring av hvilke datakutt som er brukt i ITC-ene) Fra 23-05-2024 til 14-06-2024 hos firma for gjennomlesning
Saksbehandlingstid hos DMP ²	358 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter	40 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere(e)	250 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspertter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere(e) kan overlappe.

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdaterte analyser mottatt 17.12.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.10.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandører mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	13.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	19.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	60 dager hvorav 54 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 19. desember 2024

ID2022_067: Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi – ny pris

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 05.07.2024 samt godkjent SPC for Imbruvica og Venclyxto. Det vises også til tidligere prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 29.08.2024 samt beslutning i Beslutningsforum 21.10.2024.

Godkjent indikasjon:

Ibrutinib som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi¹.

Metodevurderingen inneholder vurdering av dokumentasjon innsendt av Johnson&Johnson (J&J) for kombinasjonsbehandling med ibrutinib og venetoklaks til følgende tre pasientpopulasjoner:

1. Pasienter egnet for behandling med fludarabin, syklofosamid og rituximab (FCR).
2. Pasienter uegnet for behandling med FCR, men kvalifiserer til behandling med bendamustin og rituksimab (BR).
3. Pasienter uegnet for behandling med FCR med betydelige komorbiditeter, og aktuelle for behandling med klorambucil

For pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR har DMP presentert en kostnad-per-QALY analyse der behandling med ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks (I+V) sammenlignes med FCR. For pasientpopulasjonen som er uegnet for FCR har DMP valgt å ikke presentere resultater av en kostnad-per-QALY analyse fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. DMP har i stedet gjort en kvalitativ vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt for denne pasientpopulasjonen. Når det gjelder pasientpopulasjonen av pasienter uegnet for behandling med

¹ Det er kun kombinasjonen ibrutinib og venetoklaks som er aktuell for denne bestillingen.



FCR med betydelige komorbiditeter har DMP ikke vurdert denne, da de skriver at medisinske fagekspertener mener at disse pasientene ikke er aktuelle for behandling med I+V.

ID2022_067 ble vurdert i Beslutningsforum 21.10.2024 med følgende beslutning:

1. *Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) innføres ikke i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL).*
2. *Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.*
3. *Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.*

For øvrige beslutninger vedrørende Imbruvica og Venclyxto i Nye metoder henvises det til prisnotatet fra 29.08.2024.

Pristilbud

J&J har 12.12.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser på Imbruvica:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
586171	Imbruvica, kapsel 140 mg, 28 stk	19 576,60 NOK	
392962	Imbruvica, kapsel 280 mg, 28 stk	39 117,00 NOK	
143617	Imbruvica, kapsel 420 mg, 28 stk	58 657,30 NOK	

Abbvie har 13.12.2024 tilbudt følgende priser på Venclyxto:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
115754	Venclyxto, tablett 10 mg, 14 stk	7 612,50 NOK	
537354	Venclyxto, tablett 50 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
528542	Venclyxto, tablett 100 mg, 7 stk	6 347,10 NOK	
532535	Venclyxto, tablett 100 mg, 112 stk	78 747,40 NOK	
538776	Venclyxto, tablett 100 mg, 14 stk	12 657,90 NOK	

Ved kombinasjonsbehandling av I+V skal ibrutinib gis som monoterapi i 3 sykluser², etterfulgt av 12 sykluser med ibrutinib i kombinasjon med venetoklaks. Dette tilsier en maksimal behandlingsslengde på 15 sykluser som tilsvarer ca. 14 måneder.

En behandlingsslengde for I+V på 15 sykluser tilsvarer legemiddelkostnader på totalt [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 779 046 NOK (Imbruvica 879 860 NOK og Venclyxto 899 186 NOK) med maks AUP. Legemiddelkostnadene er beregnet i henhold til SPC for Imbruvica og Venclyxto, med en dosering 420 mg ibrutinib per dag, og dosetitrering av venetoklaks opp til 400 mg per dag i løpet av en 5-ukers periode. Gjennomsnittlig legemiddelkostnad per måned ved en behandlingsslengde på 15 sykluser er [redacted] RHF-AUP.

² 1 syklus er 28 dager



Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2022_067):

Prisnotat	Datert	Gjennomsnittlig månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Kostnad for 15 behandlingssykluser med I+V RHF-AUP inkl. mva.
1	29.08.24		
2 (dette)	19.12.2024		

Kostnadseffektivitet

1. Pasientpopulasjon som er egnet for behandling med FCR:

DMP har i metodevurderingen beregnet merkostnad per vunnet QALY (IKER) for I+V sammenlignet med FCR, for pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.

DMP har valgt å presentere to hovedanalyser som gir veldig forskjellig resultater. Forskjellen mellom det to analysene er forbundet med hvilken metode for indirekte sammenligninger av klinisk effekt som benyttes. DMP anser de to analysene å være likeverdige. Resultatene med oppdaterte RHF-priser er vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Analyse 1, ATT metode: 1 449 102 NOK/QALY Analyse 2, ATC metode: 415 911 NOK/QALY
Avtalepris uten mva. mottatt 15.08.2024 for Imbruvica og 19.08.2024 for Venclxyto	

Dersom man anser resultatene fra de to analysene for å være like sannsynlige og dermed vektet resultatene med like stor sannsynlighet, gir det en vektet IKER på [redacted] med RHF-AUP.

DMP har utført flere scenarioanalyser som trekker resultatene i ulik retning. Det er verdt å merke seg at i DMP sine hovedanalyser antas det at alle pasienter får påfølgende behandling ved progresjon. Medisinske fagekspertene har imidlertid gitt innspill til metodevurderingen om at alle pasientene ikke trenger behandling ved progresjon, og at omtrent 40 % kan gå uten behandling. I scenarioanalysen der DMP juster denne antagelsen resulterer dette i at IKER øker betydelig.

Når det gjelder usikkerhet generelt knyttet til resultatene av analysene skriver DMP: «DMP vurderer at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.»

DMP har beregnet absolutt prognosetap (APT) for pasienter som er egnet for behandling med FCR til ca. 7,3 QALY og ca. 8,3 QALY basert på henholdsvis analyse 1 og 2. DMP skriver imidlertid at APT



trolig er overestimert i analysene, og at APT beregnet på tilsvarende populasjon i ID2020_035³ er mer troverdig på grunn av bedre dokumentasjon. I ID2020_035 ble APT beregnet til ca. 4,3 QALY.

2. Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, men kvalifisert for behandling med BR:

DMP har ikke presentert analyser av pasienter uegnet for FCR som kan kvalifisere for behandling med BR, fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt er for stor. DMP har likevel gjort følgende kvalitative vurdering av prioriteringskriteriene for denne pasientpopulasjonen: «Oppsummert mener DMP at det kan antas at nytten for pasienter uegnet for FCR i alle fall ikke er lavere enn den som er vist for pasienter egnet for FCR når det gjelder endepunktet PFS1, og kostnadene til behandling med I + V trolig er noe lavere i denne gruppen. Det er usikkerhet rundt beregningen av alvorlighet og tilhørende betalingsvillighet i saken, men gitt at man legger til grunn i en pragmatisk tilnærming at alvorligheten ikke skiller seg vesentlig mellom populasjonene, er det grunn til å forvente at betingelsene for oppfyllelse av prioriteringskriteriene vil samsvare mellom de to populasjonene.»

3. Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, og med betydelige komorbiditeter:

DMP har vurdert at denne pasientpopulasjonen ikke er aktuell for behandling med I+V.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, basert på oppdaterte priser:

1. Pasientpopulasjon som er egnet for behandling med FCR:

DMP antar at 40 pasienter er aktuelle for behandling per år i denne pasientpopulasjonen.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 60 millioner NOK
Avtalepriser mottatt august 2024 inkl. mva.	

2. Pasientpopulasjon som er uegnet for behandling med FCR, men kvalifisert for behandling med BR:

DMP antar at 55 pasienter er aktuelle for behandling per år i denne pasientpopulasjonen.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 75 millioner NOK
Avtalepriser mottatt august 2024 inkl. mva.	

Dersom kombinasjonen I+V innføres til behandling av begge pasientpopulasjonene er de samlede budsjettkonsekvensene estimert til [redacted] og ca. 135 millioner NOK med henholdsvis RHF-AUP og maks AUP.

³ Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab).



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom kombinasjonsbehandling med I+V blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan behandlingen tas i bruk fra 01.03.2025 da nye priser kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av kombinasjonen ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i andre land

Sverige: Innført, august 2023.

«Subventioneras endast: 1) för patienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidigare fått behandling eller som har en kromosomavvikelse; 17p-deletion eller en genmutation; TP53-mutation 2) i monoterapi för patienter med kronisk lymfatisk leukemi med omuterad IGHV eller en kromosomavvikelse; 11q-deletion 3) i kombination med venetoklax vid tidigare obehandlad KLL»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-08-25-imbruvica-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=imbruvica>

Danmark: Innført, februar 2024.

«Ibrutinib i kombination med venetoclax er blevet direkte indplaceret i: Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. kronisk lymfatisk leukæmi (CLL)»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i/ibrutinib-imbruvica-i-komb-med-venetoclax-kronisk-lymfatisk-leukaemi>

Skottland (SMC): Innført, september 2023.

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-full-smc2543/>

England (NICE/NHS): Innført, mai 2023..

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta891>

Oppsummering

DMP har vurdert kombinasjonsbehandling med I+V for tre pasientpopulasjoner.

1) Pasienter egnet for behandling med FCR.

DMP har presentert to likestilte hovedanalyser som presenterer kostnad per QALY. Det er stor forskjell i resultatene. IKER i analyse 1 og 2 i DMP sine hovedanalyser er på henholdsvis [redacted] når man legger til grunn oppdaterte priser.

Dersom man legger en vektet IKER til grunn for beslutningen, blir IKER [redacted]



- 2) *Pasienter uegnet for behandling med FCR, men kvalifiserer til behandling med BR.*
DMP har ikke presentert kostnad per QALY for denne pasientpopulasjonen fordi den samlede usikkerheten knyttet til modelleringen av effekt anses som for stor. DMP har gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene og skriver at ved en pragmatisk tilnærming er det grunn til å forvente at betingelsene for oppfyllelse av prioriteringskriteriene vil samsvare med pasientpopulasjonen som er egnet for behandling med FCR.
- 3) *Pasienter uegnet for behandling med FCR og med betydelig komorbiditeter.*
DMP har vurdert at denne pasientpopulasjonen ikke er aktuell for behandling med I+V.

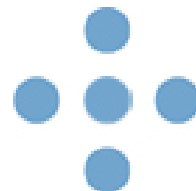
Dersom kombinasjonen I+V innføres til behandling av pasientpopulasjon 1) og 2), er de samlede budsjettkonsekvensene estimert til [redacted] og ca. 135 millioner NOK med henholdsvis RHF-AUP og maks AUP.

Dersom kombinasjonsbehandling med I+V blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan behandlingen tas i bruk fra 01.03.2025.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdaterte analyser mottatt 17.12.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.10.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandører mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	13.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	19.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	60 dager hvorav 54 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 008 – 2025 ID2024_081 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC) med tumorer som uttrykker PD-L1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score \geq 5%

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 ID2024_081 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC) med tumorer som uttrykker PD-L1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score \geq 5%

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Tislelizumab (Tevimbra) innføres i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC) med svulster som uttrykker PD-L1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score \geq 5%
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_081 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC) med tumorer som uttrykker PD-L1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score $\geq 5\%$

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

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

ID2024_081 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC) med tumorer som uttrykker PD-L1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score \geq 5%

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 Tislelizumab (Tevimbra) innføres i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC) med svulster som uttrykker PD-L1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score \geq 5%

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

Behandlingen kan tas i bruk til aktuell indikasjon 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. Det vises til møte i Beslutningsforum 11.12.2023 der det ble besluttet innført en forenklet ordning for innføring av PD-(L)1 legemidler der disse brukes i monoterapi eller i kombinasjon med generika, biotilsvarende legemidler eller rimelig kjemoterapi.

BeiGene, leverandør av tislelizumab, har meldt inn legemiddelet i ordningen 23.02.2024.

Bestillerforum ga 09.12.2024 oppdrag om kun prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen.

Tislelizumab er tidligere innført ved følgende indikasjoner:

- ID2022_152: Som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab (beslutningsdato 26.08.2024).
- ID2022_151: I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har: Lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller metastatisk NSCLC (beslutningsdato 26.08.2024).
- ID2022_127: I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av voksne som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvis svulster har PD-L1-uttrykk på $\geq 50\%$ av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har: Lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller metastatisk NSCLC (26.08.2024).
- ID2022_126: Monoterapi til behandling av voksne med inoperabelt, lokalavansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom etter tidligere platinabasert kjemoterapi (beslutningsdato 27.05.2024).

Aktuell godkjent indikasjon

Tevimbra, i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi, er indisert for førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk OSCC (øsofagealt plateepitelkarsinom) med tumorer som uttrykker PD-L1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score $\geq 5\%$.

Dosering

Den anbefalte dosen av Tevimbra er 200 mg administrert med intravenøs infusjon hver 3. uke i kombinasjon med kjemoterapi.

Når Tevimbra og kjemoterapi administreres på samme dag, skal Tevimbra administreres før kjemoterapi. Preparatomtalen (SmPC) for kjemoterapiproduktet skal henvises til for dosering samt for anbefalinger om kortikosteroidbruk som pre-medisinering for forhindring av kjemoterapi-relaterte bivirkninger.

Behandlingsvarighet

Pasientene bør behandles med Tevimbra inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalen for Tislelizumab.

Lenke: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_no.pdf

Pristilbud

BeiGene har 19.12.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
401263	Tevimbra Infusjonskonsentrat 100 mg, 1hgl	25 027,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 870 011 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 200 mg administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke i henhold til SPC. Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Månedskostnaden for Tevimbra er [REDACTED] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av tislelizumab til aktuell indikasjon, men beregning av årskostnader viser at kostnadene ligger innenfor det pristak som ble fastsatt av Beslutningsforum 11.12.2023.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Dersom en legger til grunn at en innføring ved aktuell indikasjon ikke fører til noen reell utvidelse av pasientgrunnet, [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom tislelizumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av tislelizumab (Tevimbra) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Metodevurdering [pågår](#). Forventet dato for beslutning 18.06.2025.

Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert.

England (NICE/NHS): Metodevurdering [pågår](#).

Oppsummering

Tislelizumab inngår i ordningen for forenklet innføring av PD-(L)1 legemidler. BeiGene har tilbudt en pris som medfører at årskostnadene for den aktuelle metoden ligger innenfor det forhåndsbestemte pristaket fastsatt av Beslutningsforum. Dersom tislelizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi blir besluttet innført til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, lokalt avansert eller metastatisk øsofagalt plateepitelkarsinom (OSCC) med svulster som uttrykker PD-L1, og med en tumorområdepositivitet (TAP) score $\geq 5\%$ på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Vedlegg og lenker:

- Logg
- Notat fra Sykehusinnkjøp HF

ID2024_081: Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC) med tumorer som uttrykker PDL1 med en tumorområdepositivitet (TAP)-score \geq 5%

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	25.11.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum	09.12.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	03.01.2025
Beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 09.12.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.12.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	19.12.2024	
Aktuell indikasjon godkjent	25.11.2024	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	12 dager hvorav 8 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 20.12.2024

ID2024_081: Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne med inoperabel, lokalt avansert eller metastatisk øsofagalt plateepitelkarsinom (OSCC) med svulster som uttrykker PD-L1, og med en tumorområdepositivitet (TAP) score $\geq 5\%$

Bakgrunn

Det vises til møte i Beslutningsforum 11.12.2023 der det ble besluttet innført en forenklet ordning for innføring av PD-(L)1 legemidler der disse brukes i monoterapi eller i kombinasjon med generika, biotilsvarende legemidler eller rimelig kjemoterapi.

BeiGene, leverandør av tislelizumab, har meldt inn legemiddelet i ordningen 23.02.2024.

Bestillerforum ga 09.12.2024 oppdrag om kun prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen.

Godkjent indikasjon:

Tevimbra, i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi, er indikert for førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, lokalt avansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom (OSCC) med tumorer som uttrykker PD-L1 med en TAP-score på $\geq 5\%$

Følgende PD-(L)1-legemidler er tidligere besluttet innført med overlappende indikasjon:

- ID2021_030: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjehandling 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 (beslutningsdato 29.08.2022).
- ID2021_136: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi innføres til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller $\geq 1\%$ (beslutningsdato 28.08.2023).



Leverandøren av tislelizumab oppgir at de forventer at en innføring av tislelizumab ved aktuell indikasjon ikke vil føre en økning i pasientgrunnet for PD-(L)1-legemidler ved avansert øsofagealt plateepitelkarsinom.

Tislelizumab er tidligere innført ved følgende indikasjoner:

- ID2022_152: Som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab (beslutningsdato 26.08.2024).
- ID2022_151: I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjehandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har: Lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller metastatisk NSCLC (beslutningsdato 26.08.2024).
- ID2022_127: I kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjehandling av voksne som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvis svulster har PD-L1-uttrykk på $\geq 50\%$ av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har: Lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller metastatisk NSCLC (26.08.2024).
- ID2022_126: Monoterapi til behandling av voksne med inoperabelt, lokalavansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom etter tidligere platinabasert kjemoterapi (beslutningsdato 27.05.2024).

Pristilbud

BeiGene har 19.12.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
401263	Tevimbra Infusjonskonsentrat 100 mg, 1hgl	25 027,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 870 011 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 200 mg administrert som en intravenøs infusjon hver 3. uke i henhold til SPC. Behandlingen kan fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Månedskostnaden for Tevimbra er [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av tislelizumab til aktuell indikasjon, men beregning av årskostnader viser at kostnadene ligger innenfor det pristak som ble fastsatt av Beslutningsforum 11.12.2023.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Dersom en legger til grunn at en innføring ved aktuell indikasjon ikke fører til noen reell utvidelse av pasientgrunnet, [redacted]



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom tislelizumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av tislelizumab (Tevimbra) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Metodevurdering pågår. Forventet dato for beslutning 18.06.2025¹.

Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert.

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår².

Oppsummering

Tislelizumab inngår i ordningen for forenklet innføring av PD-(L)1 legemidler. BeiGene har tilbudt en pris som medfører at årskostnadene for den aktuelle metoden ligger innenfor det forhåndsbestemte pristaket fastsatt av Beslutningsforum. Dersom tislelizumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi blir besluttet innført til førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, lokalt avansert eller metastatisk øsofagalt plateepitelkarsinom (OSCC) med svulster som uttrykker PD-L1, og med en tumorområdepositivitet (TAP) score $\geq 5\%$ på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/tislelizumab-tevimbra-plus-kemoterapi-1-linje-spiserorskraeft>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11025>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 09.12.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.12.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	19.12.2024	
Aktuell indikasjon godkjent	25.11.2024	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	20.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	12 dager hvorav 8 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 009 – 2025 ID2017_097 Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali – ny pris

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2017_097 Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali – ny pris*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) innføres ikke til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.
2. Ny tilbudt pris er fortsatt for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2017_097 Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali – ny pris*

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2017_097 Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali – ny pris

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) ikke innføres til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

Ny tilbudt pris er fortsatt for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt pristilbud for et legemiddel som er tidligere besluttet ikke innført i systemet for Nye metoder.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) tidligere Legemiddelverket har i metodevurderingen vurdert at Besremi er et aktuelt behandlingsalternativ for to ulike pasientgrupper med polycytemia vera, som i dag mottar ulik medikamentell behandling:

1. For (nye) pasienter under 60-65 år vil Besremi kunne være aktuell som førstelinjebehandling, og relevant komparator ut fra norsk klinisk praksis vil derfor være peg-IFN- α (Pegasys).
2. For pasienter over 60-65 år vil Besremi i all hovedsak være aktuell som andrelinjebehandling. Relevant komparator vil derfor kunne være ruksolitinib (Jakavi), men også andre behandlingsalternativer, inkludert peg-IFN- α (Pegasys)

DMP anslår at om lag 100–150 nye pasienter diagnostiseres med polycytemia vera hvert år i Norge, men har ikke estimert hvor mange av disse som faller inn i hver av de ulike pasientgruppene nevnt over.

DMP mener at resultatene fra de innsendte indirekte sammenlikningene som er gjort er av en slik usikkerhetsgrad at de ikke kan benyttes som utgangspunkt for videre analyser, der Besremi sammenliknes med Pegasys i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter <60-65 år (gruppe 1), og med Jakavi i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) til andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år (gruppe 2).

Besremi er indisert som monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et prisnotat basert på nytt pristilbud.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 22.05.2023 (sak 065-2023):

1. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres ikke til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 11.12.2023 (sak 141-2023):

1. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres ikke til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen

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

Alvorlighet og prognosetap

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

Pasientgrunnlag i Norge

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

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

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

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

Plassering i behandlingstilbudet

Medisinske fagekspertene som Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at ropeginterferon alfa-2b (Besremi) vil være aktuell som:

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

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

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

Virkningsmekanisme

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

Dosering

Anbefalt startdose er 100 mikrogram (eller 50 mikrogram hos pasienter som mottar annen cytoreduktiv behandling). Dosen bør økes gradvis med 50 mikrogram annenhver uke (samtidig bør annen cytoreduktiv behandling reduseres gradvis etter behov) til stabilisering av hematologiske parametre er oppnådd (hematokrit <45 %, blodplater <400 x10⁹/l og leukocytter <10 x10⁹/l). Maksimal anbefalt enkeltdose er 500 mikrogram, injisert annenhver uke.

Vedlikeholdsfase:

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

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er leukopeni (19,1 %), trombocytopeni (18,5 %), artralgi (12,9 %), fatigue (12,4 %), forhøyet gammaglutamyltransferase (11,2 %), influensaliknende sykdom (10,7 %), myalgi (10,7 %), pyreksi (8,4 %), pruritus (8,4 %), forhøyet alaninaminotransferase (8,4 %), anemi (7,9 %), smerter i ekstremiteter (6,7 %), alopeci (6,7 %), nøytropeni (6,7 %), forhøyet aspartataminotransferase (6,2 %), hodepine (6,2 %), diaré (5,6 %), frysninger (5,1 %), svimmelhet (5,1 %) og reaksjoner på injeksjonsstedet (5,1 %). Alvorlige bivirkninger er depresjon (1,1 %), atrieflimmer (1,1 %) og akutt stresslidelse (0,6 %). For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for ropeginterferon alfa-2b (Besremi).

Effektdokumentasjon

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

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

Resultater fra PROUD-PV-studien:

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

Resultater fra CONTINUATION-PV-studien:

- Andel pasienter med respons i ropeginterferon alfa-2b (Besremi)-armen økte gradvis fram til 36 måneder, i motsetning til HU-armen hvor andel pasienter med respons var høyest ved 12 måneder og deretter ble redusert, for det sammensatte ko-primære effektendepunktet komplett hematologisk respons med forbedret sykdomsbyrde.

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

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

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

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

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

Indirekte sammenligning mot pegIFN-alfa (Pegasys) (gruppe 1):

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

Indirekte sammenligning mot ruksolitinib (Jakavi) (gruppe 2):

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

Helseøkonomi

Legemiddelverket har presentert kostnadene forbundet med en eventuell innføring av ropeginterferon alfa-2b (Besremi) ved en forenklet sammenlikning av legemiddelkostnadene per pasient. Beregningene presentert under tar kun hensyn til de totale legemiddelkostnadene (maksimal AUP, ekskludert mva.) for behandling med ropeginterferon alfa-2b (Besremi), peginterferon alfa-2a (Pegasys) og ruksolitinib (Jakavi) for det første behandlingsåret.

Kostnadsanalysen følger doseeskaleringsen opp til maksimumsdosen beskrevet i behandlingsretningslinjene/preparatomtalen, og denne maksimumsdosen opprettholdes for den resterende behandlingsperioden på opptil ett år (52 uker). De totale legemiddelkostnadene er beregnet for hver uke for det første behandlingsåret (de første 52 ukene) og deretter summert. Øvrige kostnader er ikke inkludert i beregningene.

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

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

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

Pristilbud

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

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

AOP Orphan har 19.11.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
586352	Besremi, 1 stk ferdigfylt penn 250 mikrogram	30 621,50 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på mellom [redacted] og [redacted] med tilbudt RHF-AUP. Tilsvarende beregninger med maksimal AUP er henholdsvis 399 173 NOK og 1 596 693 NOK. Årskostnaden er beregnet med dosering fra 100–125 mcg ropeginterferon alfa-2b (dvs. en halv ferdigfylt penn) annenhver uke og 251–500 mcg ropeginterferon alfa-2b (dvs. to ferdigfylte penner) annenhver uke, i henhold til SPC. Dosen som gir stabilisering av hematologiske parametre bør opprettholdes med et administreringsintervall på 2 uker i minst 1,5 år. Etter det kan dosen tilpasses og/eller administreringsintervallet forlenges opptil hver fjerde uke etter pasientens behov.

Månedskostnaden for Besremi er mellom [redacted] RHF-AUP og [redacted] RHF-AUP beregnet med henholdsvis en halv og to ferdigfylte penner annenhver uke.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2017_097). Beregningene i tabellen under er basert på dosering 2 ferdigfylte penner annenhver uke.

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	24.04.2023		
2	08.11.2023		
3 (dette)	29.11.2024		

Kostnadseffektivitet

DMP har ikke utført beregninger av kostnadseffektivitet i denne saken, kun gjort en sammenligning av legemiddelkostnadene ved de ulike behandlingalternativene. I tabellen under har Sykehusinnkjøp oppdatert kostnadssammenligningen med nytt pristilbud på Besremi. For alle legemidlene oppgis det i preparatomtalen at dosene må titreres og tilpasses til den enkelte pasient. Kostnadene i tabellen er derfor regnet med ulike doseringer for å gjenspeile dette.

Legemiddel	Dosering i preparatomtalen	Dosering benyttet i beregning	Årskostnad, RHF-AUP, inkl. mva
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	100–500 mcg administrert annenhver uke.	100–125 mcg (en halv ferdigfylt penn) annenhver uke	
		126–250 mcg (1 ferdigfylt penn) annenhver uke	
		251–500 mcg (2 ferdigfylte penner) annenhver uke	
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	45–180 mcg administrert én gang per uke.	45–135 mcg per uke	
		136–180 mcg per uke	
Jakavi (ruksolitinib)**	5–25 mg administrert to ganger daglig.	5 mg to ganger daglig	
		10 mg to ganger daglig	
		15–20 mg to ganger daglig	
		25 mg to ganger daglig	

DMP har ikke hatt grunnlag for å utføre tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men oppgir i metodevurderingen at PV en malign beinmargssykdom, men prognosen er god selv om gjennomsnittlig overlevelse er noe redusert i forhold til normalbefolkningen. DMP skriver at sekundær myelofibrose kan oppstå etter flere år. Dette er et signal om at sykdommen har forverret seg, men de fleste som utvikler dette kan fortsatt leve i flere år. Den mest fryktede komplikasjonen er akutt myelogen leukemi (AML), ofte motstandsdyktig for cellegiftbehandling og med dårlig prognose. Risikoen for slik transformasjon til AML estimeres til å være 2,3 % etter 10 år og 7,9 % etter 20 år. Alvorlighet og helsetap/prognosetap for polycytæmia vera vil derfor være sterkt knyttet til håndteringen av symptomer og komplikasjoner av sykdommen gjennom pasientens livsløp.

Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i metodevurderingen. De har estimert et pasientanslag på om lag 100-150 pasienter som er aktuelle for behandling med Besremi hvert år, men det er ikke angitt hvor mange pasienter som tilhører hver aldersgruppe. Det er derfor uklart i hvilken grad hhv. peg-IFN- α eller ruksolitinib blir fortrent dersom ropeg-IFN- α blir besluttet innført.

Sykehusinnkjøp vurderer at innføring av Besremi sannsynligvis vil medføre en merkostnad, men størrelsen avhenger av hva doseringen av Besremi vil være i klinisk praksis, samt i hvilken grad bruken av Pegasys eller Jakavi blir fortrent.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Besremi blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Besluttet ikke innført, september 2022. [Lenke](#)

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

Skottland (SMC): Besluttet ikke innført, juli 2023. [Lenke](#)

«In a phase III study, ropeginterferon alfa-2b failed to demonstrate non-inferiority to hydroxycarbamide in treatment-naïve patients who required cytoreductive therapy and in patients who had a partial response to hydroxycarbamide. The submitting company'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 clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.»

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår. [Lenke](#)

Oppsummering

Legemiddelverket mener at resultatene fra de innsendte indirekte sammenlikningene som er gjort er av en slik usikkerhetsgrad at de ikke kan benyttes som utgangspunkt for videre analyser, der Besremi sammenliknes med Pegasys i en kostnadsminimeringsanalyse (kost-min) til førstelinjebehandling hos yngre pasienter <60-65 år (gruppe 1), og med Jakavi i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) til andrelinjebehandling hos eldre pasienter >60-65 år (gruppe 2).

Med det nye pristilbudet er årskostnaden for Besremi

Dersom ropeginterferon alfa-2b blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

ID2017_097 Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali – ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	13.10.2017
Oppdrag gitt av Bestillerforum	20.11.2017
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	04.05.2023
Første beslutning i Beslutningsforum	11.12.2023
Andre beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

DMP sin logg

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Prosess	
Tidspunkt for MT for legemidlet	15-02-2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	05-05-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-08-2021
Medisinske fagekspert kontaktet for første gang	04-03-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket	19-11-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	18-03-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	12-09-2022
Rapport ferdigstilt:	20-03-2023
Saksbehandlingstid:	574 dager hvorav 187 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 387 dager.
Saksutredere:	Elin H. J. Bjørnhaug Hana Mikami Salynga Ania Urbaniak
Medisinske fagekspert:	Eivind Galteland Håkon Reikvam
Medisinske fagekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenliknende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspert har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.12.2023	Dato for siste nei-beslutning i Beslutningsforum.
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	19.11.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.11.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	355 dager hvorav 345 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 29.11.2024

ID2017_097: Ropeginterferon alfa 2b (Besremi) til behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali – ny pris

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 20.03.2023 samt godkjent SPC for Besremi. Det vises dessuten til tidligere prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 24.04.2023 og 08.11.2023, samt følgende beslutninger i Beslutningsforum for Nye metoder:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 22.05.2023 (sak 065-2023):

1. Ropeginterferon alfa-2b (Besremi) innføres ikke til behandling av voksne med polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.
2. Det er ikke dokumentert en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemidlet.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 11.12.2023 (sak 141-2023):

Likelydende som over

DMP har vurdert at Besremi er et aktuelt behandlingsalternativ for to ulike pasientgrupper med polycytemia vera, som i dag mottar ulik medikamentell behandling:

1. For (nye) pasienter under 60-65 år vil Besremi kunne være aktuell som førstelinjebehandling, og relevant komparator ut fra norsk klinisk praksis vil derfor være peg-IFN- α (Pegasys).
2. For pasienter over 60-65 år vil Besremi i all hovedsak være aktuell som andrelinjebehandling. Relevant komparator vil derfor kunne være ruxsolitinib (Jakavi), men også andre behandlingsalternativer, inkludert peg-IFN- α (Pegasys)

DMP anslår at om lag 100–150 nye pasienter diagnostiseres med polycytemia vera hvert år i Norge, men har ikke estimert hvor mange av disse som faller inn i hver av de ulike pasientgruppene nevnt over.



Godkjent indikasjon:

Besremi er indisert som monoterapi hos voksne for behandling av polycytemia vera uten symptomatisk splenomegali.

Etter videre prisforhandlinger er det mottatt et nytt pristilbud for Besremi som presenteres her.

Pristilbud

AOP Orphan har 19.11.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
586352	Besremi, 1 stk ferdigfylt penn 250 mikrogram	30 621,50 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på mellom [redacted] og [redacted] med tilbudt RHF-AUP. Tilsvarende beregninger med maksimal AUP er henholdsvis 399 173 NOK og 1 596 693 NOK. Årskostnaden er beregnet med dosering fra 100–125 mcg ropeginterferon alfa-2b (dvs. en halv ferdigfylt penn) annenhver uke og 251–500 mcg ropeginterferon alfa-2b (dvs. to ferdigfylte penner) annenhver uke, i henhold til SPC. Dosen som gir stabilisering av hematologiske parametre bør opprettholdes med et administreringsintervall på 2 uker i minst 1,5 år. Etter det kan dosen tilpasses og/eller administreringsintervallet forlenges opptil hver fjerde uke etter pasientens behov.

Månedskostnaden for Besremi er mellom [redacted] RHF-AUP og [redacted] RHF-AUP beregnet med henholdsvis en halv og to ferdigfylte penner annenhver uke.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2017_097). Beregningene i tabellen under er basert på dosering 2 ferdigfylte penner annenhver uke.

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	24.04.2023		
2	08.11.2023		
3 (dette)	29.11.2024		

Kostnadseffektivitet

DMP har ikke utført beregninger av kostnadseffektivitet i denne saken, kun gjort en sammenligning av legemiddelkostnadene ved de ulike behandlingsalternativene. I tabellen under har Sykehusinnkjøp oppdatert kostnadssammenligningen med nytt pristilbud på Besremi. For alle legemidlene oppgis det i preparatomtalen at dosene må titreres og tilpasses til den enkelte pasient. Kostnadene i tabellen er derfor regnet med ulike doseringer for å gjenspeile dette.



Legemiddel	Dosering i preparatomtalen	Dosering benyttet i beregning	Årskostnad, RHF-AUP, inkl. mva
Besremi (ropeginterferon alfa-2b)	100–500 mcg administrert annenhver uke.	100–125 mcg (en halv ferdigfylt penn) annenhver uke	
		126–250 mcg (1 ferdigfylt penn) annenhver uke	
		251–500 mcg (2 ferdigfylte penner) annenhver uke	
Pegasys (peginterferon alfa-2a)	45–180 mcg administrert én gang per uke.	45–135 mcg per uke	
		136–180 mcg per uke	
Jakavi (ruksolitininib)**	5–25 mg administrert to ganger daglig.	5 mg to ganger daglig	
		10 mg to ganger daglig	
		15–20 mg to ganger daglig	
		25 mg to ganger daglig	

DMP har ikke hatt grunnlag for å utføre tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men oppgir i metodevurderingen at PV en malign beinmargssykdom, men prognosen er god selv om gjennomsnittlig overlevelse er noe redusert i forhold til normalbefolkningen. DMP skriver at sekundær myelofibrose kan oppstå etter flere år. Dette er et signal om at sykdommen har forverret seg, men de fleste som utvikler dette kan fortsatt leve i flere år. Den mest fryktede komplikasjonen er akutt myelogen leukemi (AML), ofte motstandsdyktig for cellegiftbehandling og med dårlig prognose. Risikoen for slik transformasjon til AML estimeres til å være 2,3 % etter 10 år og 7,9 % etter 20 år. Alvorlighet og helsetap/prognosetap for polycytemia vera vil derfor være sterkt knyttet til håndteringen av symptomer og komplikasjoner av sykdommen gjennom pasientens livsløp.

Budsjettkonsekvenser

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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Besremi blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Besluttet ikke innført, september 2022¹.

¹ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/r/ropeginterferon-alfa-2b-besremi-polycytaemi-vera>



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

Skottland (SMC): Besluttet ikke innført, juli 2023².

«In a phase III study, ropeginterferon alfa-2b failed to demonstrate non-inferiority to hydroxycarbamide in treatment-naïve patients who required cytoreductive therapy and in patients who had a partial response to hydroxycarbamide. The submitting company'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 clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.»

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår³.

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har produsert et nytt prisnotat basert på nytt pristilbud på ropeginterferon alfa-2b. Dersom ropeginterferon alfa-2b blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n/a	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.12.2023	Dato for siste nei-beslutning i Beslutningsforum.
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	19.11.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.11.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	355 dager hvorav 345 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	

² <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ropeginterferon-alfa-2b-besremi-resubmission-smc2563/>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10497>



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 010 – 2025 ID2018_046 Macimorelin (Ghryvelin) til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_046 Macimorelin (Ghryvelin) til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Macimorelin (Ghryvelin) innføres til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_046: Macimorelin (Ghryvelin) til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2018_046: Macimorelin (Ghryvelin) til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prinsippene Stortinget sluttet seg til ved behandling av prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Macimorelin (Ghryvelin) innføres til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2025, 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 et nytt legemiddel som ikke er tidligere vurdert i systemet for Nye metoder.

For utredelse for veksthormonmangel benyttes i dag insulin toleranse test (ITT) eller Arginin-GHRH test (ikke tilgjengelig p.t.). DMP vurderer at macimorelin vil erstatte tidligere bruk av Arginin-GNRH test, samt erstatte ITT i de tilfellene hvor det ikke er indikasjon for å teste ACTH-kortisol-aksen. DMP anslår at 20-50 voksne utredes for veksthormonmangel årlig i Norge.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har i henhold til bestilling gjennomført en forenklet metodevurdering. Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Godkjent indikasjon:

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål. GHRYVELIN er indisert til diagnostisering av veksthormonmangel (GHD – Growth Hormone Deficiency) hos voksne.

Fra metodevurderingen

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Ghryvelin (macimorelin). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av macimorelin ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at macimorelin har en nytte som overskriger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pharmanovia A/S, samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om dagens diagnostiseringsmuligheter for pasientgruppen og anslag på hvor mange pasienter som årlig utredes for veksthormonmangel i norsk klinisk praksis.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2018_046 Bestillerforum RHF (11.06.2018): Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk (nå DMP) om å gjøre en forenklet vurdering av legemiddelkostnader og budsjettanslag for macimorelin til bruk ved diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne.
Legemiddelfirma	Pharmanovia A/S
Preparat	Ghryvelin
Virkestoff	Macimorelin
ATC-kode	V04CD06
Aktuell indikasjon	Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål. Macimorelin er indisert til diagnostisering av veksthormonmangel (GHD – Growth Hormone Deficiency) hos voksne. Se preparatomtalen for mer informasjon (1).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	N/A
Virkningsmekanisme	Macimorelin er en ghrelinagonist som stimulerer sekresjon av veksthormon fra hypofysen. Macimorelin stimulerer veksthormon-frigivelse ved å aktivere veksthormonsekretagogreseptorer (GHSR) som er til stede i hypofysen og hypothalamus (1).
Dosering	Doseringen av macimorelin beregnes basert på pasientens kroppsvekt, med en anbefalt engangsdose på 500 mikrogram per kg kroppsvekt, administrert oralt som en rekonstituert suspensjon (1).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Sykdom

Veksthormonmangel hos voksne	
Om sykdommen	Veksthormon (VH)-mangel hos voksne er en tilstand der hypofysen ikke produserer tilstrekkelig VH. Vanlige årsaker til VH-mangel hos voksne er hypofysetumorer eller behandling av disse (operasjon/stråling), skader på hypofysen eller hypothalamus, og i sjeldne tilfeller genetiske avvik. Noen ganger kan årsaken være ukjent. Symptomene på VH-mangel hos voksne inkluderer økt kroppsfett, redusert muskelmasse og beinmineralitet, tretthet, angst, depresjon og svekket kognitiv funksjon. VH-mangel kan gi redusert livskvalitet (2).
Pasientgrunnlag aktuell for utredning i Norge	DMP anslår at omtrent 20-50 voksne som utredes for VH-mangel i Norge hvert år.
Diagnostisering i norsk klinisk praksis	Siden VH utskilles i pulser er ikke baseline-målinger pålitelige. Diagnostisering av VH-mangel hos voksne kan gjøres ved hjelp av stimuleringstester. Insulin toleranse test (ITT) brukes for å vurdere kroppens respons på hypoglykemi, som normalt stimulerer VH-sekresjon. Arginin-GHRH testen er et annet alternativ som stimulerer VH-sekresjon og kan brukes hos pasienter hvor ITT er kontraindisert. Testen bedømmer hypofysens VH reserve ved mistenkt VH-mangel. Denne testen har tidligere vært benyttet i norsk klinisk praksis, men den er nå utilgjengelig, og det er usikkert når eller om den vil bli tilgjengelig igjen.
Plassering av macimorelin i behandlingsalgoritmen	DMP vurderer at macimorelin vil erstatte tidligere bruk av Arginin-GNRH test, samt ITT i de tilfellene hvor det ikke er indikasjon for å teste ACTH-kortisol-aksen.

1. Bakgrunn

Dagens diagnostiske metoder

Diagnostisering av VH-mangel hos voksne krever flere tilstedeværende faktorer, inkludert dokumentasjon på sykdom eller skade i hypofyse eller hypothalamus (2, 8). Diagnostiseringen inkluderer måling av hormonprofilen⁴. Lave nivåer av både hypofysehormoner og perifere hormoner kan indikere hypofysesvikt. Ved mistanke om dette kan stimulasjonstester gjennomføres, som arginin-GHRH-test eller insulin-toleransetest (ITT), for å vurdere veksthormonproduksjonen (8). To stimuleringstester er nødvendig for å bekrefte isolert veksthormonmangel, med mindre pasienten har kjent svikt i tre eller flere hypofyseakser, lavt IGF-1 og kjent hypofysesykdom, hvor ytterligere testing ikke er nødvendig (8). En subnormal VH-respons på disse stimulasjonstests kan indikere VH-mangel (2).

VH-stimuleringstesting reserveres for personer med en relevant sykehistorie, som dokumentert hypothalamus-hypofyse-patologi, inkludert svulster eller andre strukturelle sykdommer som påvirker hypofysen eller hypothalamus, verifisert VH-mangel i barndommen og pasienter som har gjennomgått intrakraniell strålebehandling, da dette kan påvirke VH-produksjonen (2). VH-stimuleringstesting anbefales ikke for personer uten en klar historie med sykdom i hypofysen eller hypothalamus, eller de med lav forhåndsvurdert sannsynlighet for VH-mangel (2).

Siden VH utskilles i pulser er ustimulerte målinger ikke pålitelige. I norsk klinisk praksis har to ulike stimuleringstester for diagnostisering av VH-mangel hos voksne vært benyttet, ifølge de medisinske fagekspertene DMP har konsultert. Den mest brukte testen er ITT, fulgt av arginin-GHRH testen. Disse testene er også beskrevet i metodebok.no (9, 10). Det har imidlertid blitt påpekt av de medisinske fagekspertene at arginin-GHRH testen nå har vært utilgjengelig over en lengre periode, og at det er usikkert når eller om den kommer tilbake.

ITT: Testen gjennomføres med pasienten fastende, uten å ha tatt glukokortikoider om morgenen eller kvelden før, hvis ACTH-kortisol-aksen også skal undersøkes. Pasienten møter til testen, får satt et venekateter i albuen og hviler i 15 minutter. Deretter tas en nullprøve for ACTH, kortisol, veksthormon og glukose. Hurtigvirkende insulin injiseres intravenøst, og blodprøver tas ved flere tidspunkter etterpå for å måle hormon- og blodsukkernivåer. Hensikten med testen er å inducere hypoglykemi, ettersom dette stimulerer at VH (i tillegg til ACTH) slippes som en respons på stress. Hypoglykemi defineres ved blodsukker under 2,2 mmol/L eller ved symptomer som svetting og hjertebank. Bivirkninger eller komplikasjoner ved ITT-testen inkluderer bevissthetstap, kramper, arytmi og angina pectoris/hjerteinfarkt. Pasienten må overvåkes i minst to timer etter at testen er ferdig (9).

Arginin-GHRH test: Denne testen brukes for å vurdere hypofysens veksthormonreserve, særlig når insulin-toleransetesten (ITT) er kontraindisert, eller hos overvektige pasienter. Testen innebærer administrering av veksthormonfrigjørende hormon (GHRH) sammen med arginin som intravenøs infusjon. Arginin antas å hemme somatostatin, som vanligvis blokkerer VH-frigjøring, mens GHRH direkte stimulerer hypofysen til å frigjøre veksthormon. Blodprøver tas før og flere ganger etter infusjonen for å måle VH-nivåer. Testen beskrives som mindre risikabel enn ITT og krever mindre intensiv overvåkning (10).

Plassering av macimorelin i diagnostiseringsalgoritmen

Diagnostisering med macimorelin kan ifølge medisinske eksperter delvis erstatte de eksisterende stimuleringsstestene for diagnostisering av veksthormonmangel i klinisk praksis. Medisinske fageksperter vurderer at macimorelin skiller seg fra de nåværende testene ved å være mindre belastende for pasienten og mindre ressurskrevende for helsepersonell. Arginin-GNRH testen er ikke tilgjengelig i norsk klinisk praksis lenger. ITT kan brukes til å undersøke ACTH-kortisol-aksen i tillegg til VH, så macimorelin vil primært være relevant for pasienter som trenger testing for isolert veksthormonmangel. De medisinske fagekspertene oppgir at man ikke kan utelukke at man i noen tilfeller vil ønske å bruke macimorelin test i kombinasjon med Synacthentest istedenfor ITT for å vurdere ACTH-kortisol-aksen. DMP antar at dette ikke vil skje i utstrakt grad.

Basert på dette vurderer DMP at macimorelin vil erstatte tidligere bruk av Arginin-GNRH test, samt ITT i de tilfellene hvor det ikke er indikasjon for å teste ACTH-kortisol-aksen.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

Dagens diagnostisering

Et viktig mål når man diagnostiserer veksthormonmangel hos voksne, er å unngå falskt positive diagnoser som leder til at man starter behandling med veksthormoner på feilaktig grunnlag. VH-stimuleringsstesting reserveres derfor for personer med en relevant sykehistorie. Dette kan innebære dokumentert hypothalamus-hypofyse-patologi, inkludert svulster eller andre strukturelle sykdommer som påvirker hypofysen eller hypothalamus, verifisert VH-mangel i barndommen og pasienter som har gjennomgått intrakraniell strålebehandling, da dette kan påvirke VH-produksjonen (3).

Fra et medisinsk ståsted, ønsker man å ha ulike tester tilgjengelig for VH-diagnostisering i norsk klinisk praksis. Insulintoleransetesten (ITT) er den vanligste metoden per i dag. Medisinske fageksperter bekrefter at man ved kontraindikasjon mot ITT eller hos overvektige pasienter tidligere kunne utføre Arginin-GHRH testen, men at denne er nå ikke tilgjengelig i Norge eller internasjonalt på grunn av mangel på rekombinant GHRH. Fagekspertene beskriver at ITT, som medfører å inducere hypoglykemi, kan være ubehagelig for pasientene, og innebærer risiko for komplikasjoner som kramper og lang ventetid for å oppnå nødvendig lavt blodsukkernivå. ITT anses dessuten som ressurskrevende siden den krever tilstedeværelse av én-to sykepleiere per pasient. Det forutsettes erfarent personell som kan håndtere hypoglykemiske episoder, og ta nødvendige blodprøver til riktig tid. På grunn av hypoglykemirisikoen er ITT kontraindisert hos pasienter med hjertesykdom, epilepsi eller tidligere krampeanfall.

Nytte

Effekten av macimorelin ble vurdert i en fase III hovedstudie (AEZS-130-052) samt en supplerende fase III studie (AEZS-130-047). Hovedstudien var en randomisert, åpen, enkeltdose overkrysningsstudie som sammenlignet samsvarsnivået mellom resultatene av macimorelin-testen og ITT. Studiene viser at macimorelin er en effektiv og sikker test for å diagnostisere VH-mangel hos voksne, med en nøyaktighet som er sammenlignbar med ITT (4, 5). EMA har gitt macimorelin markedsføringstillatelse og vurdert at macimorelin er egnet til å bekrefte diagnosen veksthormonmangel med høy sensitivitet og spesifisitet hos voksne pasienter, og dermed unngå overbehandling av VH-mangel (6).

DMP anser dokumentasjonen på macimorelin testen som pålitelig og har vurdert at den er godt egnet til å identifisere personer med VH-mangel, samtidig som den effektivt reduserer risikoen for falske positive resultater. Dette kan bidra til å unngå overbehandling av VH-mangel. DMP har ikke gjennomført beregninger på hvor mange som får behandling for VH-mangel i Norge som følge av falske positive testresultater, men forventer at macimorelin-testen potensielt kan redusere kostnadene knyttet til unødvendig behandling som følge av disse resultater. Dersom testing med macimorelin bidrar til at langvarig behandling med veksthormoner sjeldnere startes på feil grunnlag, vil kostnadseffektiviteten ved bruk av macimorelin-testen øke, og samlede utgifter til legemidler knyttet til VH-mangel reduseres.

Ettersom Arginin-GHRH-testen ikke lenger kan skaffes, oppgir medisinske fageksperter at det nå er et større behov for en alternativ test til ITT enn det var tidligere. Testmetoden macimorelin fremstår som et tryggere, enklere og mindre ressurskrevende alternativ til ITT, og kan redusere risikoen og ubehaget for pasientene betydelig ifølge de medisinske fageksperterne.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke benyttet en kvalitativ metode for å estimere alvorlighetsgraden av VH-mangel hos voksne for pasienter som diagnostiseres med dagens standardbehandling.

DMP vurderer at VH-mangel hos voksne er en alvorlig tilstand som kan påvirke flere aspekter av helsen. Voksne pasienter kan få økt kroppsfett, spesielt i mageregionen, redusert muskelmasse og styrke, samt redusert beintetthet, som øker risikoen for brudd. Tilstanden er også forbundet med kardiovaskulære problemer, inkludert redusert hjertefunksjon og økt risiko for aterosklerose, som kan føre til hjerte- og karsykdommer. I tillegg kan VH-mangel påvirke livskvaliteten negativt, med symptomer som redusert energi, depresjon, angst og sosial isolasjon (2).

DMP vurderer at det er avgjørende med god diagnostikk for denne pasientgruppen, gitt tilstandens alvorlighet. Det er også viktig med en riktig diagnose slik at behandling med veksthormoner ikke startes på feil grunnlag.

Ressursbruk og budsjettvirkninger

Totalkostnaden (utgifter til legemiddel og helsepersonell) for diagnostisering med Ghryvelin er 8271 NOK, basert på maksimal AUP inklusiv mva.

Til sammenligning ligger totalkostnaden for ITT mellom 5354 – 8254 NOK per pasient. Totalkostnaden for Arginin-GNRH har tidligere vært på minimum 9415 NOK.

Dersom 20 pasienter årlig testes med ITT, vil det kostnadene ligge mellom 107 080 NOK og 165 080 NOK. For samme antall pasienter testet med Ghryvelin, vil kostnadene være 165 420 NOK, altså rundt 500 til 60 000 NOK mer per år. Budsjettkonsekvensene avhenger av den faktiske bruken av sykepleietid på ITT og antallet pasienter som testes.

Ghryvelin er kostnadsbesparende sammenlignet med Arginin-GHRH-testen som tidligere har vært brukt som et alternativ til ITT. Siden Arginin-GHRH-testen er utilgjengelig på det norske markedet på ubestemt tid, har ikke DMP kvantifisert eventuelle budsjettkonsekvenser (markedsandeler og nøyaktige totalkostnader per pasient) ytterligere for denne vs. Ghryvelin.

Usikkerhet

DMP har basert beregningene på totalkostnadene på antakelsen om at det kun benyttes én test per utredning av hver pasient. Dette kan imidlertid avvike fra klinisk praksis, ettersom det i visse tilfelle kan være aktuelt å reteste pasienter for VH-mangel. Ifølge de medisinske fagekspertene vil dette gjelde for et svært begrenset antall pasienter, hovedsakelig i overgangen fra barn til voksen, der pasienten ønsker videre behandling med veksthormon i voksen alder. Ettersom retesting ikke er inkludert i beregningene, vil de faktiske utgiftene til testing i praksis likevel ikke være vesentlig høyere enn de beregnede tallene som er presentert. Dette gjelder for både ITT og macimorelin-testen.

Testresultater med macimorelin påvirkes av vekt, og siden deltakere med BMI over 40 kg/m² ikke var inkludert i hovedstudien, er diagnostisk effekt for svært overvektige personer ukjent. For aldersgruppen 18-25 år er det heller ikke mulig å trekke sikre konklusjoner på grunn av overgangsperioden fra puberteten til voksen alder, der andre grenseverdier anbefales (7).

DMP har i budsjettberegningene for macimorelin antatt at 95 % av pasientene vil veie under 120 kg. Legemiddelutgiftene vil øke dersom flere pasienter veier over 120 kg.

Pristilbud

Pharmanovia har 11.12.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
435120	Ghryvelin granulat til mikstur 60 mg, 1 stk dosepose	5 077,80 NOK	

Med forutsetninger som lagt til grunn av DMP, der 95% av pasientene benytter 1 dosepose, og 5% av pasientene benytter 2 doseposer, blir legemiddelkostnadene 5 332 NOK per pasient med maksimalpris og [REDACTED] RHF-AUP med tilbudt pris.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. DMP har beregnet at totalkostnaden for ITT testen (legemidler, testkostnader og helsepersonell) ligger mellom 5 354 og 8 254 NOK per pasient. Totalkostnaden for Arginin-GHRH testen har tidligere vært på minimum 9 415 NOK. Det er tatt utgangspunkt i at det utføres en test per pasient. I visse tilfeller kan retesting være aktuelt. I følge DMP gjelder dette både for macimorelin og ITT testen.

DMP har beregnet totalkostnader for de ulike testene:

Preparat	Totalkostnad per test (legemiddel, tidsbruk og blodprøver)
ActRapid Penfill (ITT)	5 354 NOK – 8 254 NOK
Arginin-GHRH test	9 415 NOK
Ghryvelin (med maks AUP)	8 271 NOK
Ghryvelin (med RHF AUP, tilbudt pris 11.12.2024)	

Med tilbudt pris for Ghryvelin blir totalkostnaden [REDACTED] RHF-AUP per test.

Budsjettkonsekvenser

Ghryvelin er kostnadsbesparende sammenlignet med Arginin-GHRH-testen som tidligere har vært brukt som et alternativ til ITT.

DMP anslår at dersom 20 pasienter testes årlig med ITT vil kostnadene ligge mellom 107 080 NOK og 165 080 NOK. Tilsvarende kostnad for Ghryvelin er 165 420 NOK med maks AUP og [REDACTED] med tilbudt pris.

Dersom 50 pasienter testes årlig med ITT, vil kostnadene ligge mellom 267 700 NOK og 412 700 NOK. Tilsvarende kostnad for Ghryvelin er 413 550 NOK med maks AUP og [REDACTED] med tilbudt pris.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom macimorelin blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

[Sverige](#): Samtlige förpackningar av läkemedlet saknar subvention.

Danmark: Ingen prosess pågår i Medicinrådet.

Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.

[England \(NICE/NHS\)](#): Det foreligger en MIB (Medtech innovation briefing) fra mars 2023 som beskriver evidens og kostnader ved bruk av macimorelin til diagnostisering av veksthormonmangel, men ingen anbefaling knyttet til hvorvidt metoden skal benyttes eller ikke.

Oppsummering

DMP har gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av macimorelin ved diagnostisering av veksthormonmangel. Totalkostnaden per test med tilbudt pris for macimorelin er [REDACTED] ITT testen. Kostnaden er lavere enn testkostnader for Arginin-GHRH testen som var tilgjengelig tidligere.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [Rapport](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2018_046: Macimorelin (Ghryvelin) til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	14.05.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum	11.06.2018
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	22.12.2024
Beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	11-01-2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	11-06-2018
Dokumentasjon mottatt hos DMP	03-05-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	12-06-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	03-09-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	18-09-2024
Rapport ferdigstilt	04-12-2024
Total tid hos DMP ¹	215 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	13 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	202 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	39 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	123 dager

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	20.11.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.11.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	11.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	27 dager hvorav 21 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 16. desember 2024

ID2018_046: Macimorelin (Ghryvelin) til diagnostisering av veksthormonmangel hos voksne

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 04.12.2024 samt godkjent SPC for Ghryvelin. Metodevurderingen inneholder en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av macimorelin ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget og budsjettkonsekvenser.

Nytte og bivirkninger for de ulike teststrategiene er omtalt i rapporten.

DMP anslår at 20-50 voksne utredes for veksthormonmangel årlig i Norge. I dag benyttes insulin toleranse test (ITT) eller Arginin-GHRH test (ikke tilgjengelig p.t.) for dette formålet. DMP vurderer at macimorelin vil erstatte tidligere bruk av Arginin-GNRH test, samt erstatte ITT i de tilfellene hvor det ikke er indikasjon for å teste ACTH-kortisol-aksen.

Godkjent indikasjon:

Dette legemidlet er kun til bruk ved diagnostiske formål. GHRYVELIN er indisert til diagnostisering av veksthormonmangel (GHD – Growth Hormone Deficiency) hos voksne (se pkt. 5.1)

Pristilbud

Pharmanovia har 11.12.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
435120	Ghryvelin granulat til mikstur 60 mg, 1 stk dosepose	5 077,80 NOK	



Med forutsetninger som lagt til grunn av DMP, der 95% av pasientene benytter 1 dosepose, og 5% av pasientene benytter 2 doseposer, blir legemiddelkostnadene 5 332 NOK per pasient med maksimalpris og [REDACTED] RHF-AUP med tilbudt pris.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. DMP har beregnet at totalkostnaden for ITT testen (legemidler, testkostnader og helsepersonell) ligger mellom 5 354 og 8 254 NOK per pasient. Totalkostnaden for Arginin-GNRH testen har tidligere vært på minimum 9 415 NOK. Det er tatt utgangspunkt i at det utføres en test per pasient. I visse tilfeller kan retesting være aktuelt. I følge DMP gjelder dette både for macimorelin og ITT testen.

DMP har beregnet totalkostnader for de ulike testene:

Preparat	Totalkostnad per test (legemiddel, tidsbruk og blodprøver)
ActRapid Penfill (ITT)	5 354 NOK – 8 254 NOK
Arginin-GHRH test	9 415 NOK
Ghryvelin (med maks AUP)	8 271 NOK
Ghryvelin (med RHF AUP, tilbudt pris 11.12.2024)	[REDACTED]

Med tilbudt pris for Ghryvelin blir totalkostnaden [REDACTED] RHF-AUP per test.

Budsjettkonsekvenser

Ghryvelin er kostnadsbesparende sammenlignet med Arginin-GHRH-testen som tidligere har vært brukt som et alternativ til ITT.

DMP anslår at dersom 20 pasienter testes årlig med ITT vil kostnadene ligge mellom 107 080 NOK og 165 080 NOK. Tilsvarende kostnad for Ghryvelin er 165 420 NOK med maks AUP og [REDACTED] med tilbudt pris.

Dersom 50 pasienter testes årlig med ITT, vil kostnadene ligge mellom 267 700 NOK og 412 700 NOK. Tilsvarende kostnad for Ghryvelin er 413 550 NOK med maks AUP og [REDACTED] med tilbudt pris.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom macimorelin blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av macimorelin (Ghryvelin) i andre land

Sverige: Samtlige förpackningar av läkemedlet saknar subvention¹.

Danmark: Ingen prosess pågår i Medicinrådet.

Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.

England (NICE/NHS): Det foreligger en MIB (Medtech innovation briefing) fra mars 2023 som beskriver evidens og kostnader ved bruk av macimorelin til diagnostisering av veksthormonmangel, men ingen anbefaling knyttet til hvorvidt metoden skal benyttes eller ikke².

¹ <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20171027000015>

² <https://www.nice.org.uk/advice/mib320>



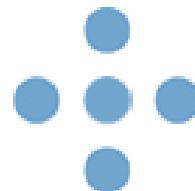
Oppsummering

DMP har gjort en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene nytte, alvorlighet og ressursbruk ved bruk av macimorelin ved diagnostisering av veksthormonmangel. Totalkostnaden per test med tilbudt pris for macimorelin er [redacted] ITT testen. Kostnaden er lavere enn testkostnader for Arginin-GHRH testen som var tilgjengelig tidligere.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	20.11.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.11.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	11.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	27 dager hvorav 21 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 011 - 2025 ID2021_125 Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi

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_125 Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Interferon gamma-1b (Imukin) innføres ikke til behandling ved Friedreichs ataksi.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2021_125 Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi*

Notat

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

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

Dato: 20.12.2024

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_125 Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi

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 Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Interferon gamma-1b (Imukin) ikke innføres til behandling ved Friedreichs ataksi.

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 indikasjon utenfor godkjent bruksområde (*off label*) for en allerede innført behandling i systemet for Nye metoder.

Forslag om metodevurdering ble sendt inn av klinikere i spesialisthelsetjenesten. I forslaget fremkommer det at enkelte personer med Friedreichs ataksi i Norge har blitt behandlet med IFN γ -1b (Imukin) utenfor godkjent indikasjonsområde (*off-label*). Behandling har blitt foreskrevet av fastlege, og finansiert gjennom HELFO (blåresept). Finansieringsansvaret har siden da blitt overført til RHF-ene, hvilket betyr at behandlingen kun kan forskrives av sykehusleger og avtalespesialister. På grunn av dette har pasienter måttet avslutte eller redusere behandling med IFN γ -1b. Forslagsstiller etterspør nasjonal metodevurdering for å samordne behandlingspraksis for Friedreichs ataksi i Norge. Det finnes dessverre ikke noen behandlingstilbud for Friedreich ataksi i dag, foruten støttebehandling med bl.a. fysioterapi og logopedi, samt symptomatisk behandling.

IFN γ -1b har ikke indikasjon for behandling av Friedreichs ataksi, og firma har ikke levert dokumentasjonspakke. DMP har derfor utført en forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet basert på eget litteratursøk, og utført en forenklet helseøkonomisk analyse.

I februar 2024 fikk omaveloksolon (Skyclarys) markedsføringstillatelse av EMA for behandling av Friedreichs ataksi hos voksne og ungdom ≥ 16 år. Dette er foreløpig den eneste behandlingen indisert til Friedreichs ataksi. Det er for tiden en pågående metodevurdering av Skyclarys ved denne indikasjonen, ID2024_012. DMP mottok dokumentasjon fra leverandør 12.07.24.

I henhold til bestilling har Sykehusinnkjøp utarbeidet et prisnotat og Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har gjort en forenklet metodevurdering.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (22.05.2023)

1. Interferon gamma (Imukin) ble innført til kronisk granulomatøs sykdom (CGD)
2. Det forutsettes samme prisnivå som den prisen som er grunnlaget for beslutningene.
3. Behandlingene kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Friedreichs ataksi er en sjelden genetisk multisystemsykdom som blant annet påvirker nervesystemet, hjertet, og det endokrine systemet. Både det sentrale og perifere nervesystemet vil tap og degenerering av nevroner føre til symptomer som ustøhet (ataksi), balanseproblemer, ukoordinerte bevegelser, spastisitet, og gangvansker. Andre nevrologiske symptomer inkluderer blant annet talevansker (dysartri), og syns- og hørselshemming.

Hjertesykdom, som atrieflimmer og hjertesvikt er også vanlige symptomer som rammer opp mot 85 % av personer med Friedreichs ataksi. Dette oppstår som følge av at kardiomyocytter (hjertets muskelceller) dør og erstattes av fibroblaster (bindevevsceller) og makrofager (hvite blodceller), som igjen fører til inflammasjon og fibrose i hjertet. Hjertesykdom er vanligste grunnen til død blant personer med Friedreichs ataksi, hvorav ca. 30 % av personer med sykdommen dør av hjertesvikt.

Ødeleggelse og dysfunksjon av betaceller i bukspyttkjertelen medfører at opp mot 30 % av personer med Friedreichs ataksi utvikler mangel på og resistens mot insulin, henholdsvis diabetes mellitus type 1 og type 2.

Alvorlighet og prognosetap

Friedreichs ataksi er en ikke-kurativ sykdom med dårlig prognose. Sykdomsdebut er som oftest i tidlig ungdomsalder, mellom 8 til 15 år, men kan også variere fra 2 år til 70 år. Tidlig debut er assosiert med raskere sykdomsprogresjon og dårligere prognose, mens sen debut er assosiert med mildere sykdomsforløp og bedre prognose. Første symptom på Friedreichs ataksi er ofte økende balanseproblemer og gangvansker, samt gradvis utvikling av skoliose og feilstillinger i bein, som f.eks. hulfot. De fleste vil ende opp med å bruke rullestol innen 45 års alder. Alder ved død kan variere fra 12 år til 87 år, med en gjennomsnittsalder på ca. 37 år.

Pasientgrunnlag i Norge

I Norge er det estimert å være 25–30 personer med Friedreichs ataksi. Det er ikke kjent hvor mange av disse som allerede mottar behandling med IFN γ -1b, men i 2020 var det i alt syv pasienter i Norge som hadde mottatt behandling med legemidlet over flere år.

Dagens behandling

Friedreichs ataksi er en ikke-kurabel sykdom og behandling er derfor fortrinnsvis rettet mot å redusere og lindre symptomer, og forbedre livskvalitet. I tillegg til farmakologisk behandling av symptomer, vil mange pasienter også ha nytte av fysioterapi og ergoterapi, for å opprettholde styrke og balanse, og bedre mestre hverdagen.

Ettersom manglende frataksin er antatt å være hovedårsaken til sykdommen, har mange behandlingsstrategier vært rettet mot å øke produksjon eller hindre nedbrytning av endogent frataksin, samt genterapi og frataksinerstatning. Andre strategier har rettet seg mot å behandle konsekvenser av frataksinmangel, som mitokondriedysfunksjon og oksidativt stress.

Ett av legemidlene som har vært forsøkt som behandling ved Friedreichs ataksi er interferon gamma-1b (IFN γ -1b). IFN gamma (IFN γ) er et naturlig forekommende multifunksjonelt cytokin som er involvert i regulering av immunrespons. IFN γ -1b er et rekombinant humant IFN γ , som fremstilles av *Escherichia coli* bakterier. I Norge er IFN γ -1b (preparatnavn Imukin) kun indisert for behandling av kronisk granulomatøs sykdom. Ifølge preparatomtalen, har IFN γ -1b fagocytaktiverende egenskaper og medfører økt cytotoxicitet. Potensiell virkningsmekanisme ved Friedreichs ataksi er ikke fullt ut forstått, men IFN γ er involvert i jernmetabolisme, og prekliniske studier har vist oppregulering av frataksin i humane celler ved behandling med IFN γ

Effekt og sikkerhet

Hovedfunn

Vi gjennomførte et eget systematisk søk etter litteratur, hvor vi kun identifiserte én fra 2019 studie som tilfredsstilte fastsatt PICOS.

- I studien fikk 92 pasienter med Friedreichs ataksi enten subkutane injeksjoner med IFN γ -1b eller placebo, tre ganger per uke i 26 uker.
- Studien fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av utfallsmålene.
- Studien fant heller ingen statistisk signifikante endringer fra baseline til studieslutt for noen av utfallsmålene
- IFN γ -1b var stort sett godt tolerert. De vanligste uønskede hendelsene var hodepine og kvalme.

Fra et metodevurderingsperspektiv er det begrenset hvor mye som kan sies om effekt og sikkerhet kun basert på resultatene fra én liten studie med kort oppfølgingstid, og som har høy risiko for systematiske skjevheter. I dette tilfellet ble studieinkludering begrenset av seleksjonskriteriene (PICOS) med hensyn på studiedesign som var satt til kun RCT-er. Dersom vi ikke hadde hatt noen begrensninger i seleksjonskriterier (PICOS) vedrørende studiedesign ville vi kunnet inkludere flere studier. PICOS ble fastsatt etter konsultasjon med oppnevnte fageksperter, der det fremkom at RCT-er var den desidert foretrukne studietypen. Enkelte mente imidlertid også at det ved sjeldne diagnoser ofte bør åpnes for andre studiedesign. Selv om andre studietyper også kan bidra med nyttig informasjon, er det til syvende og sist RCT-er som regnes som gullstandard innen medisinsk forskning. En utfordring med ikke-RCT-er er at det er vanskelig å etablere årsakssammenheng mellom eksponering og utfallsmål på grunn av systematiske skjevheter og konfunderende faktorer. Vi anerkjenner at dersom vi hadde åpnet for inkludering av andre studietyper i dette arbeidet, kunne vi foruten RCT-er, inkludert flere studier som for eksempel registerstudier, observasjonsstudier og ikke-kontrollerte intervensjonsstudier. Dette kunne potensielt gitt oss mer data, men det er likevel ikke sikkert at det ville gitt et klarere svar med hensyn på effekt og sikkerhet ved IFN γ -1b-behandling for Friedreichs ataksi.

Begrensninger i inkludert studie

Vi vurderte at den inkluderte studien har høy risiko for systematiske skjevheter, særlig med hensyn på domenet «selektiv rapportering». Lynch- studien gir generelt sett et inntrykk av å være svak grunnet dårlig beskrevet metodikk og resultater. Det er gjennomgående vanskelig å forstå hva som er gjort, og hvordan studieforløpet og utvidelsesperioden har forløpt. I tillegg mangler det en klar beskrivelse av effektestimater og variasjonen som oppgis i tabellene i artikkelen. Det mangler også tall for både baseline og resultater for flere av de oppgitte utfallsmålene. Vi kontaktet forfatter i håp om å få klarhet i dette, men har ikke fått svar.

Denne metodevurderingen har hatt til hensikt å undersøke effekt og sikkerhet, samt helseøkonomiske konsekvenser av behandling med IFN γ -1b ved Friedreichs ataksi. Ettersom vi identifiserte og inkluderte kun én RCT med liten studiepopulasjon, er grunnlaget for å kunne si noe om effekt og sikkerhet vedrørende behandling med IFN γ -1b svært begrenset.

Det er med andre ord behov for flere veldeignede RCT-er med større pasientpopulasjon og lenger oppfølgingstid. Det er imidlertid mye som tyder på at det ikke kommer til å komme tilstrekkelig forskning i nær fremtid som vil styrke dokumentasjonsgrunnlaget vesentlig. Det er dyrt og ressurskrevende å gjennomføre store kliniske studier som RCT-er, og ettersom legemidlet IFN γ -1b har gått av patent, vil det ikke være lønnsomt for produsent å finansiere denne type studier. Dette støttes ytterligere av at vi i vår litteratursøk, ikke har identifisert noen pågående kliniske studier som omhandler behandling av Friedreichs ataksi med IFN γ -1b.

Konklusjon

Resultatene i denne metodevurderingen gir liten grunn til å tro at IFN γ -1b har gunstig effekt i behandling av Friedreichs ataksi. Ettersom evidensgrunnlaget begrenser seg til én svak studie, er det imidlertid vanskelig å trekke sikre konklusjoner om effekt og sikkerhet. Dette gjør også at denne metodevurderingen per i dag ikke kan konkludere om ressursbruken knyttet til IFN γ -1b står i et rimelig forhold til nytten.

Pristilbud

Campus Pharma har 22.11.2024 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
158188	Imukin, Injeksjonsvæske, oppløsning, 0,2 mg/ml, hetteglass 6 x 0,5 ml.	8 777,60 NOK	

Anbefalt dosering av IFN γ -1b ved behandling av Friedreichs ataksi er ikke oppgitt i preparatomtalen. Årskostnadene er derfor beregnet i henhold til antatt dosering i metodevurderingen til DMP. Med dosering 1 hetteglass IFN γ -1b 3 ganger per uke², tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 228 845 NOK med maks AUP. Med dosering 2 hetteglass IFN γ -1b 3 ganger per uke³ blir årskostnaden på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 457 689 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for behandling med IFN γ -1b blir da [redacted] RHF-AUP for henholdsvis dosering med 1 og 2 hetteglass IFN γ -1b 3 ganger per uke.

Kostnadseffektivitet

Årlige legemiddelkostnader per pasient vil være cirka 228 000 kroner ved bruk av ett hetteglass (à 0,5 ml = 100 μ g IE rIFN-g-1b) per injeksjon, og 456 000 kroner ved bruk av to hetteglass per injeksjon. (maksimal AUP inkl. mva.)

Tabell 9: Kostnad per pasient per år med pris inkludert mva.

	Dosering	Dose	Antall hetteglass per dose	Totalt antall hetteglass i året	Maksimal AUP inkludert mva. (NOK) per hetteglass	Kostnad per pasient per år (NOK)
IFN γ -1b – dosering 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	84 μg	1	156	1 463	228 218
IFN γ -1b - dosering 100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	100 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	168 μg	2	312	1 463	456 435

Den vektete årlige kostnaden per pasient blir da 342 326 kroner $((228\,218 \times 50\%) + (456\,435 \times 50\%))$.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved to forskjellige scenarioer. Det antas å være om lag 25–30 personer med Friedreichs ataksi i Norge. I scenario 1 antas det at antall pasienter som brukte legemiddelet i 2020 fortsetter å bruke det (7 pasienter), i tillegg til og at det vil bli én ny bruker av legemiddelet årlig. I scenario 2 antas det at flesteparten av pasienter (25 pasienter) vil bruke legemiddelet (dersom det innføres), pluss én ny bruker årlig. Årskostnadene per pasient er basert på et vektet gjennomsnitt av dosering med 1 og 2 hetteglass, 3 ganger per uke. Budsjettkonsekvensene i år fem etter en eventuell innføring av behandling med IFN γ -1b er vist i tabellene under.

Scenario 1: 7 eksisterende pasienter behandles, 1 ny pasient per år

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 3,77 millioner NOK
Avtalepris mottatt 22.11.2024 inkl. mva.	

Scenario 2: 25 eksisterende pasienter behandles, 1 ny pasient per år bruker av legemiddelet årlig

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 9,93 millioner NOK
Avtalepris mottatt 22.11.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom IFN γ -1b blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Danmark: ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Skottland (SMC): ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

England (NICE/NHS): ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Oppsummering

DMP har identifisert 1 relevant RCT for behandling med IFN γ -1b til Friedreichs ataksi. Studien viser ingen forskjell mellom gruppen som fikk IFN γ -1b og gruppen som fikk placebo i noen av

utfallsmålene. DMP skriver imidlertid at de stoler lite på disse resultatene og at man derfor ikke kan trekke sikre konklusjoner angående helseeffekter ved behandling med IFN γ -1b for Friedreichs ataksi.

Legemiddelkostnader per år for behandling med IFN γ -1b er på [redacted] og [redacted] inkl. mva. med RHF-AUP for behandling med henholdsvis dosering 1 og 2 hetteglass tre ganger per uke. Behandling med IFN γ -1b antas å være tilleggsbehandling til dagens behandling.

DMP har beregnet to scenarioer for budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring.

Budsjettkonsekvensene i scenario 1 og 2 er beregnet til henholdsvis [redacted] inkl. mva. med RHF AUP.

Dersom IFN γ -1b blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan behandling med IFN γ -1b til Friedreichs ataksi videreføres fra denne datoen.

[redacted]

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_125: Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	17.09.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.11.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	09.12.2024
Beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

DMP sin logg

LOGG	Dato/saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt / metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.09.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder	22.11.2021*
Forespørsel om rekruttering av brukerrepresentanter sendt fra Direktoratet for medisinske produkter	07.03.2024
Rekruttering av brukerrepresentanter gjennomført	Ikke fått svar
Forespørsel om rekruttering av fageksperter sendt fra Direktoratet for medisinske produkter	01.03.2024
Rekruttering av fageksperter gjennomført	16.05.2024
Utsendelse av epost til fageksperter med spørsmål om PICO	13.05.2024
Svar på epost	24.06.2024
Fastsettelse av PICO og formell oppstart av arbeid	01.07.2024
Rapportutkast til interne fagfeller	28.08.2024
Første rapportutkast sendt til den eksterne arbeidsgruppen	02.09.2024
Rapport ferdigstilt fra Direktoratet for medisinske produkter	30.09.2024
Saksbehandlingstid hos Direktoratet for medisinske produkter (kalenderdager)†	92 dager†
Metodevurdering sendt oppdragsgiver / mottatt av Sekretariatet for nye metoder	30.09.2024

† Regnes fra og med PICOS ble fastsatt

Sykehusinnkjøp sin logg

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	02.10.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.11.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.11.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	26.11.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	56 dager hvorav 1 dag i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 55 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 26.11.2024

ID2021_125: Interferon gamma-1b (Imukin) til behandling ved Friedreichs ataksi

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 30.09.2024 samt godkjent SPC for Imukin. DMP har gjort en forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader for interferon gamma-1b (IFN γ -1b) til behandling ved Friedreichs ataksi.

Forslag om metodevurdering ble sendt inn av klinikere i spesialisthelsetjenesten. IFN γ -1b har ikke indikasjon for behandling av Friedreichs ataksi, og firma har ikke levert dokumentasjonspakke. DMP har derfor utført en metodevurdering uten innsendt dokumentasjon, basert på eget litteratursøk.

Godkjent indikasjon:

Kronisk granulomatøs sykdom (CGD).

IFN γ -1b er et gammelt legemiddel som har blitt brukt off-label som sykdomsmodifiserende behandling hos pasienter med Friedreichs ataksi. Interferon gamma (Imukin) ble innført til kronisk granulomatøs sykdom (CGD) 22.5.2023 (ID2023_065¹)

Når det gjelder effekt av behandling med IFN γ -1b for Friedreichs ataksi identifiserte DMP en relevant studie fra 2019. I studien fikk 92 pasienter med Friedreichs ataksi enten subkutane injeksjoner med IFN γ -1b eller placebo, tre ganger per uke i 26 uker. Studien fant ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av utfallmålene. Studien fant heller ingen statistisk signifikante endringer fra baseline til studieslutt for noen av utfallsmålene. IFN γ -1b var imidlertid stort sett godt tolerert. DMP vurderer likevel at evidensgrunnlaget er svært begrenset, og at det er ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om effekt eller sikkerhet. DMP skriver at det er behov for flere randomiserte studier, men at det er lite trolig at dette vil komme da IFN γ -1b er gått av patent.

¹ <https://www.nyemetoder.no/metoder/interferon-gamma-imukin-indikasjon-ii/>



I februar 2024 fikk omaveloksolon (Skyclarys) markedsføringstillatelse av EMA for behandling av Friedreichs ataksi hos voksne og ungdom ≥ 16 år. Dette er foreløpig den eneste godkjente behandlingen for Friedreichs ataksi. Det er for tiden en pågående metodevurdering av Skyclarys til behandling av Friedreichs ataksi, ID2024_012.

Pristilbud

Campus Pharma har 22.11.2024 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
158188	Imukin, Injeksjonsvæske, oppløsning, 0,2 mg/ml, hetteglass 6 x 0,5 ml.	8 777,60 NOK	

Anbefalt dosering av IFN γ -1b ved behandling av Friedreichs ataksi er ikke oppgitt i preparatomtalen. Årskostnadene er derfor beregnet i henhold til antatt dosering i metodevurderingen til DMP. Med dosering 1 hetteglass IFN γ -1b 3 ganger per uke², tilsvarer dette en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 228 845 NOK med maks AUP. Med dosering 2 hetteglass IFN γ -1b 3 ganger per uke³ blir årskostnaden på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 457 689 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for behandling med IFN γ -1b blir da [redacted] RHF-AUP for henholdsvis dosering med 1 og 2 hetteglass IFN γ -1b 3 ganger per uke.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

DMP har utført en forenklet helseøkonomisk analyse som viser årlige kostnader knyttet til behandling med IFN γ -1b ved Friedreichs ataksi. Innspill fra kliniske eksperter har oppgitt at behandling med IFN γ -1b ikke vil erstatte dagens behandling, men være tilleggsbehandling. DMP har derfor ikke sammenlignet kostnadene ved IFN γ -1b med andre behandlinger. Kostnadsberegningene omfatter kun legemiddelkostnader.

Dosering med IFN γ -1b er avhengig av kroppsoverflate. Hvilken dosering som skal benyttes for personer med Friedreichs ataksi er uklar. DMP har antatt at pasientene vil bruke 1-2 hetteglass 3 ganger per uke, og skriver at dette tilsvarer en årlig kostnad per pasient på om lag 229 000 – 458 000 NOK maks AUP.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved to forskjellige scenarioer, avhengig av hvor mange eksisterende pasienter som starter behandling med IFN γ -1b. Det antas å være om lag 25-30 personer med Friedreichs ataksi i Norge. Videre antas det at det vil være 1 ny pasient som er aktuell for behandling med IFN γ -1b hvert år. Årskostnadene per pasient er basert på et vektet gjennomsnitt av dosering med 1 og 2 hetteglass 3 ganger per uke. Budsjettkonsekvensene i år fem etter en eventuell innføring av behandling med IFN γ -1b er vist i tabellene under.

² I henhold til preparatomtalen for kronisk granulomatøs sykdom.

³ I henhold til dosering gitt i studien til Lynch et al.



Scenario 1: 7 eksisterende pasienter behandles, 1 ny pasient per år

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 3,77 millioner NOK
Avtalepris mottatt 22.11.2024 inkl. mva.	

Scenario 2: 25 eksisterende pasienter behandles, 1 ny pasient per år bruker av legemiddelet årlig

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 9,93 millioner NOK
Avtalepris mottatt 22.11.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom IFN γ -1b blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av interferon gamma-1b (Imukin) i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Danmark: beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Skottland (SMC): beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

England (NICE/NHS): beslutning identifisert til aktuell indikasjon.

Oppsummering

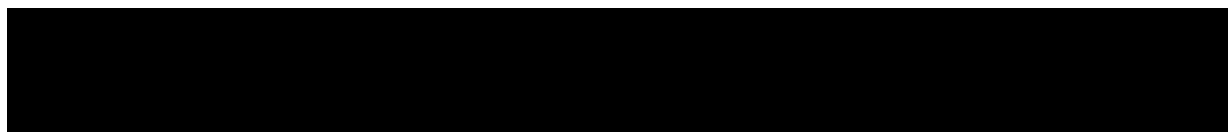
DMP har identifisert 1 relevant RCT for behandling med IFN γ -1b til Friedreichs ataksi. Studien viser ingen forskjell mellom gruppen som fikk IFN γ -1b og gruppen som fikk placebo i noen av utfallsmålene. DMP skriver imidlertid at de stoler lite på disse resultatene og at man derfor ikke kan trekke sikre konklusjoner angående helseeffekter ved behandling med IFN γ -1b for Friedreichs ataksi.

Legemiddelkostnader per år for behandling med IFN γ -1b er på [redacted] RHF AUP for behandling med henholdsvis dosering 1 og 2 hetteglass tre ganger per uke. Behandling med IFN γ -1b antas å være tilleggsbehandling til dagens behandling.

DMP har beregnet to scenarier for budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring.

Budsjettkonsekvensene i scenario 1 og 2 er beregnet til henholdsvis [redacted] med RHF AUP.

Dersom IFN γ -1b blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan behandling med IFN γ -1b til Friedreichs ataksi videreføres fra denne datoen.

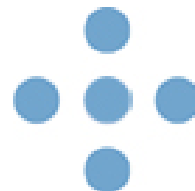


Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	02.10.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.11.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.11.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	26.11.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	56 dager hvorav 1 dag i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 55 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 012 – 2025 ID2022_038 Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_038 Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Fosdenopterin (Nulibry) innføres ikke til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A.
2. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men leverandøren har valgt en pris som er altfor høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_038 Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

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_038 Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A

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 Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at fosdenopterin (Nulibry) ikke innføres til behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A.

Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men leverandøren har valgt en pris som er altfor høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel som ikke er tidligere vurdert i systemet for Nye metoder.

DMP har også vurdert om kravene for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand er oppfylt. DMP konkluderer at alle de tre kriteriene er sannsynligvis oppfylt på gruppenivå.

Markedsføringstillatelsen for Nulibry er gitt på særskilt grunnlag («exceptional circumstances»), ettersom tilstanden er så sjelden at det ikke har vært mulig å fremskaffe fullstendig informasjon om effekt og sikkerhet.

Det finnes trolig kun XXXXXXXXXX med MoCD type A i Norge i dag. Reell insidens av MoCD type A i Norge er usikker, men det estimeres én ny pasient med diagnosen ca. hvert 7.-8. år.

Godkjent indikasjon:

NULIBRY er indisert for behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) gjennomført en metodevurdering, i henhold til godkjent preparatomtale. Sykehusinnkjøp HF har i henhold til bestilling utarbeidet et prisnotat.

Fra metodevurderingen

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet fosdenopterin (Nulibry). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at fosdenopterin har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag. Markedsføringstillatelse på særskilt grunnlag er en type markedsføringstillatelse gitt legemidler der produsenten ikke kan gi omfattende data om effekt og sikkerhet, fordi tilstanden som skal behandles er sjelden eller fordi innhenting av slik informasjon ikke er mulig eller er uetisk. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av leverandøren.

Oversikt over metodevurderingen

Bestilling	ID2022_038: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for fosdenopterin til behandling av molybden kofaktormangel type A. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	TMC Pharma (EU) Limited innehar markedsføringstillatelsen for Nulibry, men har gitt Sentyln Therapeutics Inc. og Initiate Consultancy fullmakt som representanter overfor DMP.
Preparat	Nulibry
Virkestoff	Fosdenopterin
ATC-kode	A16AX19
Aktuell indikasjon	Behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A.
Virkningsmekanisme	Fosdenopterin er en syntetisk form av syklisk pyranopterin monofosfat (cPMP). Siden pasienter med MoCD type A ikke har nok cPMP, virker medisinen ved å erstatte dette stoffet. Kroppen bruker deretter dette stoffet til å produsere molybden kofaktor, slik at den kan aktivere molybdenavhengige enzymer og redusere nivåene av sulfitt i hjernen.
Dosering	<p>Fosdenopterin skal kun administreres hvis pasienten har en bekreftet genetisk diagnose eller presumptiv diagnose av MoCD type A.</p> <p>Pasienter med en presumptiv diagnose av MoCD type A må ha en genetisk test for å bekrefte diagnosen av MoCD type A. Fosdenopterin må avbrytes hvis diagnosen MoCD type A ikke bekreftes ved genetisk testing.</p> <p>Fosdenopterin er en kronisk substraterstatningsterapi beregnet for langtidsbruk.</p> <p>Fosdenopterin administreres intravenøst én gang daglig. Hvis det anses som passende av helsepersonell, kan fosdenopterin administreres hjemme av pasientens omsorgsperson. Fosdenopterin doseres ut fra gestasjonsalder, alder og vekt.</p>

Sykdom

Molybden kofaktormangel (MoCD) type A	
Om sykdommen	MoCD type A er en arvelig sykdom der pasienter ikke har nok av molybden kofaktor, et molekyl som er nødvendig for produksjon av visse enzymer. Uten disse enzymene bygges nevrotoksisk sulfitt opp i hjernen og forårsaker hjerneskade. Ved MoCD type A skyldes fravær av molybden kofaktor at pasienter mangler et stoff som heter sykklisk pyranopterin monofosfat (cPMP).
Pasientgrunnlag i Norge	Det finnes trolig [redacted] med MoCD type A i Norge i dag. Reell incidens av MoCD type A i Norge er usikker, men det estimeres én ny pasient med diagnosen ca. hvert 7.-8. år.
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Dagens behandling består av støtte-/symptombehandling.</p> <p>Det antas at alle pasienter med genetisk bekreftet sykdom vil være aktuelle for behandling med fosdenopterin, med mindre det hos enkeltpasienter vurderes at ulempen er større enn nytten eller det foreligger kontraindikasjoner. Det kan trolig være aktuelt med oppstart av behandling med fosdenopterin før diagnosen er bekreftet på grunn rask progresjon og risiko for irreversible skader.</p> <p>Det er behov for genetisk test for å bekrefte diagnosen.</p> <p>De medisinske fagekspertene foreslår at det bør utredes om MoCD type A bør inkluderes i Nyfødtscreeningen ved evt. innføring av fosdenopterin.</p>

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av alvorlighet

MoCD type A karakteriseres ved ervervet encefalopati (hjernesykdom) med plutselig innsettende symptomer som letargi (endret bevissthetsnivå), spisevansker, irritabilitet, hyperekpleksi (overdreven respons på plutselig stimuli), apné, terapieresistente anfall og unormal muskeltonus. Etter hvert utvikles følgetilstander som mikrokefali (ekstremt lite hode og hjerne), alvorlig psykomotorisk utviklingshemming, dyskinetisk tetraplegi (lammelse av begge armer og bein med ufrivillige bevegelser), epilepsi, synsproblemer og dysmorfe trekk. Den vanligste varianten, typisk MoCD type A, debuterer prenatalt eller inntil fire uker etter fødsel, og har et homogent og forutsigbart forløp, som beskrevet over. Atypisk MoCD debuterer senere, og har et mildere, men mer heterogent og uforutsigbart forløp. Alvorlighet og prognosetap varierer mellom typisk og atypisk MoCD type A, samt mellom pasienter innad i disse kategoriene.

Symptomer og komplikasjoner ved sykdommen er assosiert med en signifikant symptombyrde, redusert livskvalitet og tidlig død. Forventet levetid ved typisk MoCD type A er kraftig redusert, og median alder ved død er estimert å være rundt 2-3 år. Disse pasientene er som regel fullstendig pleietrengende, med svekket evne til koordinerte bevegelser og kommunikasjon med omverdenen. Forløpet er gjerne preget av hyppige sykehusinnleggelse, og barnet kan være svært plaget av smerte og ubehag som følge av (behandlingsresistente) anfall og dystoniske episoder (ukontrollerte muskelbevegelser). De fleste med typisk MoCD når aldri utviklingsmilepæler som å sitte, gå og snakke. Pleie av pasienter med MoCD type A vil også påvirke søsken, foreldre og familielivet.

Atypisk MoCD type A er sjeldnere og mindre beskrevet i litteraturen. DMP er ikke kjent med at det foreligger egne estimater for overlevelse ved atypisk sykdom. Symptomer ved atypisk sykdom debuterer som regel innen to års alder, og innebærer neurologiske avvik av varierende alvorlighetsgrad, ofte med involvering av det ekstrapyramidale (motoriske) systemet. Dette kan inkludere dystoni, spastisitet, ataksi, ufrivillige rykninger, slaglignende episoder og forsinket utvikling. Pasientene kan også oppleve akutt eller gradvis progredierende encefalopati med nedsatt bevissthet og anfall, men anfall er sjeldnere enn ved typisk sykdom. Pasientene kan ha et vindu med tilsynelatende normal utvikling, og så få en plutselig neurologisk forverring, for eksempel i forbindelse med en infeksjon, med påfølgende permanent funksjonstap. Om og når en slik forverring kommer er ikke mulig å forutse.

DMP vurderer at livskvalitet og forventet levealder for pasienter med MoCD type A på gruppenivå er betydelig redusert sammenlignet med normalbefolkningen.

DMPs vurdering av nytte:

Metodevurderingen baserer seg på en analyse av fem enarmede studier. I tre av studiene fikk pasientene behandling med enten rekombinant syklisk pyranopterin monofosfat (rcPMP) eller syntetisk syklisk pyranopterin monofosfat (cPMP/fosdenopterin). Disse har samme aktive enhet og anses som terapeutisk tilsvarende.

Til sammen ble 15 pasienter (14 med typisk og 1 med atypisk MoCD type A) behandlet med rcPMP/fosdenopterin i disse studiene. Disse ble sammenlignet med 37 (33 med typisk og 4 med atypisk MoCD type A) pasienter fra en naturlig forløpsstudie. I begge gruppene debuterte symptomene like etter fødsel hos pasienter med typisk sykdom. Hos pasienten med atypisk sykdom i behandlingsgruppen

debuterte symptomene ved 12 måneders alder, og seneste symptomdebut i naturlig forløpsstudien var ved 2,5 års alder. Behandling med fosdenopterin ble startet mellom dag 1 og dag 69 etter fødsel hos pasienter med typisk MoCD type A og ved 33 måneders alder hos pasienten med atypisk MoCD type A. Ved siste datakutt var median tid på behandling 5,4 år (fra 6 dager til 13,4 år). For en del effektutfall var siste tilgjengelig datakutt et år tidligere enn dette.

Resultatene viste at pasienter som fikk behandling med rcPMP/fosdenopterin hadde signifikant lengre overlevelse sammenlignet med pasienter som kun fikk støtte- og symptomatisk behandling. Ved siste datakutt i 2021, var 2 av 15 (13,3 %) behandlede pasienter og 24 av 37 (64,9 %) ubehandlede pasienter døde. Median overlevelse kunne ikke beregnes hos behandlede pasienter pga. få hendelser og var 50,7 måneder (4,2 år) for ubehandlede pasienter (log rank $p=0,0091$). Det var også flere blant de som fikk rcPMP/ fosdenopterin som ved siste undersøkelse kunne innta næring peroralt (57, 1 % vs. 30,3 %), hadde evne til å sitte uten støtte (66,7 % vs. 33,3 %), hadde gangfunksjon (44,4 % vs. 9,1 %) og hadde kognitiv utvikling. Ved siste undersøkelse var det også en høyere andel blant de som fikk rcPMP/fosdenopterin hvor anfall ikke var til stede eller problematikken var løst sammenlignet med ubehandlede pasienter (33,3 % vs. 10,8 %), men også flere med anfall som var til stede til tross for anfallsmedisiner (terapieresistente) (50,0 % vs. 35,1 %). Det var en numerisk forskjell i vekstparametere i favør av rcPMP/fosdenopterin.

I tillegg til økt overlevelse, vil en positiv effekt på et bredt spekter av andre klinisk relevante utfallsmål samlet sett ha en positiv innvirkning på helserelaterte livskvalitet hos både pasienter og pårørende. Selv om behandlingen gir resultater som tydelig overgår hva som kan forventes ved naturlig forløp, hadde pasientene et lavere funksjonsnivå og til dels svært forsinket (motorisk og kognitiv) utvikling sammenlignet med friske barn på samme alder. Det var betydelig variasjon i effekt blant de behandlede pasientene med typisk MoCD type A. Pasienter uten anfall og statisk encefalopati ved baseline hadde et klart bedre klinisk bilde enn pasienter med dette.

Administrasjon av fosdenopterin krever at pasientene har et permanent kateter, og behandlingen gis daglig som intravenøs infusjon. De fleste rapporterte uønskede hendelsene i studiene kunne knyttes til dette langtidskateteret. Ifølge EMA virker fosdenopterin å være en relativt trygg behandling med håndterbar sikkerhetsprofil, noe som er forventet da fosdenopterin er identisk med endogent cPMP.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Behandling med fosdenopterin antas å være livslang. Legemiddelkostnaden øker med økende alder og kroppsvekt. Legemiddelkostnader (maks AUP inkl. mva.) for et års behandling er for pasienter:

- inntil 10,5 kg om lag 7,9 millioner NOK per år
- inntil 21 kg om lag 15,7 millioner NOK per år
- Inntil 31,5 kg om lag 23,6 millioner NOK per år
- Inntil 42 kg om lag 31,4 millioner NOK per år

Dersom en pasient fortsetter å motta livslang behandling som voksen og har en vekt som er nærmere normalbefolkningen (rundt 79 kg), vil den årlige kostnaden for behandling av én voksen person komme på i underkant av 63 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.).

Legemiddelkostnaden for fosdenopterin er ekstremt høy og vil resultere i en betydelig ressursbruk ved en eventuell innføring av legemiddelet. Med mindre leverandøren velger å redusere prisen vesentlig, er denne ressursbruken langt høyere enn det som vanligvis aksepteres for tilsvarende sjeldne og alvorlige tilstander.

DMPs vurdering av usikkerhet:

De kliniske studiene var små, åpne og enarmede, og ble sammenlignet med en ekstern kontrollarm. Dette medfører høy risiko for systematiske skjevheter og upresise effektestimater. Selv om behandlede og ubehandlede pasienter ble vurdert som sammenlignbare for den viktigste prognostiske faktoren (alder ved symptomdebut), var hovedanalysen ujustert og det er uklart hvordan eventuelle konfunderende faktorer kan ha påvirket resultatene. DMP vurderer at disse svakhetene primært gir seg utslag i at det er vanskelig å etablere den relative effektstørrelsen og ikke om fosdenopterin har en effekt. Videre er det en styrke at naturlig forløp er forutsigbart (ved typisk MoCD), at forventet effekt er stor og at utfallsmålene er objektive.

Basert på tilgjengelige data mener DMP at det er tydelig at behandling med fosdenopterin fører til lengre overlevelse hos pasienter med MoCD type A, og at behandlingen hos noen pasienter har en positiv effekt på et bredt spekter av klinisk relevante utfallsmål. Det var imidlertid betydelig variasjon i effekt blant pasienter som ble behandlet med fosdenopterin, avhengig av omfanget av skade ved oppstart av behandlingen. Dette tydeliggjør at behandling med fosdenopterin kan bevare eksisterende funksjoner og bremse sykdomsprogresjon, men allerede oppståtte nevrologiske skader er irreversible og pasientens tilstand ved oppstart vil derfor avgjøre hvilken nyttegevinst som kan forventes. I tillegg fikk flere studiepasienter en annen dose enn det som er anbefalt i preparatomtalen. Dette kan medføre en risiko for at effekten som ble vist i studiene er ulik den man kan forvente i norsk klinisk praksis ved dosering iht. preparatomtalen. Samlet sett gjør dette det utfordrende å vurdere hvilken effekt man kan forvente i norsk klinisk praksis. Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert, kan det imidlertid forventes bedre resultater enn man hittil har sett i studier da norske pasienter trolig i større grad vil kunne starte behandling tidlig. Det vil være essensielt at pasientene identifiseres raskt og at behandling kan startes ved mistanke, altså allerede i påvente av genetisk bekreftet diagnose.

Få pasienter med atypisk MoCD type A er hittil behandlet med rcPMP/fosdenopterin. EMA har imidlertid vurdert at resultatene for effekt og sikkerhet fra pasienter med typisk MoCD type A er overførbare til pasienter med atypisk sykdom da den underliggende patofysiologien er den samme. Effekten av fosdenopterin hos pasienten med atypisk sykdom som var inkludert i studien har tilsynelatende vært i form av opprettholdelse av funksjon og fortsatt motorisk og kognitiv utvikling. Det er imidlertid mer usikkerhet knyttet til den relative effektstørrelsen hos atypiske pasienter, på grunn av et mindre forutsigbart sykdomsforløp og svært begrenset datagrunnlag. Ifølge medisinsk fagekspert som DMP har konsultert, vil det imidlertid være et sjansespill om ikke alle med diagnosen får tilbud om behandling ved en eventuell innføring av fosdenopterin ettersom pasientene plutselig kan få en irreversibel forverring som ikke kan forutses.

Selv om maksimal oppfølgingstid i studiene er forholdsvis lang (13 år), er det fortsatt svært begrensede data på langtidseffekt og effekt hos eldre barn i lys av at fosdenopterin er en livslang behandling. Det er for eksempel usikkert hvor høyt funksjonsnivå og hvilken levealder man kan forvente at pasienter med MoCD type A kan oppnå ved behandling med fosdenopterin.

Ved en evt. innføring av fosdenopterin i Nye Metoder bør det utredes om MoCD type A også bør innføres i Nyfødtscreeningen. Selv om man trolig ikke vil identifisere flere pasienter ved screening, vil det kunne føre til tidligere diagnose og mulighet for tidlig intervensjon, spesielt hos pasienter med atypisk sykdom.

DMPs vurdering av ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom:

Prioriteringsmeldingen åpner for at det kan godtas lavere kvalitet på dokumentasjon og høyere ressursbruk sammenlignet med andre tiltak for legemidler til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Det er tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand. Alle de tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt. DMP vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt, og at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom og kriterium 3 om stor forventet nytte sannsynligvis er oppfylt på gruppenivå.

Pristilbud

Sentyln har 09.12.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
545742	Nulibry, 9,5 mg, pulver til injeksjon, Hetteglass 1 stk	21 489,50 NOK	

Behandling med fosdenopterin antas å være livslang og doseringen baseres på vekt. Under følger en tabell som illustrerer årskostnad med tilbudt RHF-AUP og maks AUP ved gitte kroppsvekter.

Kroppsvekt (kg)	Antall hetteglass	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Inntil 10,5 kg	1	Ca 7,9 millioner NOK	
Inntil 21 kg	2	Ca 15,7 millioner NOK	
Inntil 31,5 kg	3	Ca 23,5 millioner NOK	
Inntil 42 kg	4	Ca 31,4 millioner NOK	
Eks. voksen (72 kg)	7	Ca 54,9 millioner NOK	

Årskostnaden er beregnet med dosering 0,9 mg/kg daglig (vedlikeholdsdose¹) i henhold til SPC.

¹ Dosen skal trappes opp i løpet av 3 mnd. det er ikke tatt hensyn til dette i beregningene av årskostnad.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. I DMPs metodevurderingsrapport er prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen vurdert. DMP har presentert kostnadsberegninger av legemiddelkostnader per pasient.

DMP skriver at Legemiddelkostnaden for Nulibry er ekstremt høy og vil resultere i en betydelig ressursbruk ved en eventuell innføring av legemiddelet. Med mindre leverandøren velger å redusere prisen vesentlig, er denne ressursbruken langt høyere enn det som vanligvis aksepteres for tilsvarende sjeldne og alvorlige tilstander.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens. DMP skriver i metodevurderingsrapporten at det er usikkert hvordan behandling med Nulibry påvirker ressursbruken til pleie og omsorg. DMP skriver videre at budsjettkonsekvensene vurderes å være betydelige basert på foreliggende maks AUP priser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom fosdenopterin (Nulibry) blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av fosdenopterin (Nulibry) i andre land (per 12.12.2024)

Sverige: Ingen relevant informasjon identifisert.

Danmark: Ingen relevant informasjon identifisert.

Skottland (SMC): [Vurdering pågår](#)

England (NICE/NHS): [Under vurdering](#)

Oppsummering

DMP har utført en forenklet metodevurdering av fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molyben kofaktormangel (MoCD) type A. Prisnotatet presenterer årskostnadene ved behandling med fosdenopterin med tilbudt RHF-AUP og maks AUP. Legemiddelet har vektbasert dosering, men selv for behandling av de minste barna er ressursbruken [REDACTED]

Dersom fosdenopterin (Nulibry) blir besluttet innført til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

ID2022_038: Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molyben kofaktormangel (MoCD) type A

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag om revurdering publisert på nyemetoder.no	17.02.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.03.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	20.12.2024
Beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	15-09-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-03-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	28-09-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	26-01-2024
Saken tildelt saksutreder	06-02-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	08-03-2024
Rapport ferdigstilt	08-10-2024
Total tid hos DMP ¹	376 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	69 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	307 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	120 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	131 dager

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	10.09.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	16.09.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	98 dager hvorav 85 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 13 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 16. desember 2024

ID2022_038: Fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molyben kofaktormangel (MoCD) type A

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 08.10.2024 samt godkjent SPC for Nulibry. Metodevurderingen er en forenklet vurdering med vurdering av effekt, sikkerhet og ressursbruk (legemiddelkostnad per pasient).

DMP har også vurdert om kravene for ordningen for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand er oppfylt. DMP konkluderer at alle de tre kriteriene er sannsynligvis oppfylt på gruppenivå.

Markedsføringstillatelsen for Nulibry er gitt på særskilt grunnlag (exceptional circumstances) som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004

Det finnes trolig kun [REDAKERT] med MoCD type A i Norge i dag. Reell insidens av MoCD type A i Norge er usikker, men det estimeres én ny pasient med diagnosen ca. hvert 7.-8. år.

Godkjent indikasjon:

NULIBRY er indisert for behandling av pasienter med molybden kofaktormangel (MoCD) type A



Pristilbud

Sentylnl har 09.12.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
545742	Nulibry, 9,5 mg, pulver til injeksjon, Hetteglass 1 stk	21 489,50 NOK	

Behandling med fosdenopterin antas å være livslang og doseringen baseres på vekt. Under følger en tabell som illustrerer årskostnad med tilbudt RHF-AUP og maks AUP ved gitte kroppsvekter.

Kroppsvekt (kg)	Antall hetteglass	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Inntil 10,5 kg	1	Ca 7,9 millioner NOK	
Inntil 21 kg	2	Ca 15,7 millioner NOK	
Inntil 31,5 kg	3	Ca 23,5 millioner NOK	
Inntil 42 kg	4	Ca 31,4 millioner NOK	
Eks. voksen (72 kg)	7	Ca 54,9 millioner NOK	

Årskostnaden er beregnet med dosering 0,9 mg/kg daglig (vedlikeholdsdose¹) i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. I DMPs metodevurderingsrapport er prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen vurdert. DMP har presentert kostnadsberegninger av legemiddelkostnader per pasient.

DMP skriver at Legemiddelkostnaden for Nulibry er ekstremt høy og vil resultere i en betydelig ressursbruk ved en eventuell innføring av legemiddelet. Med mindre leverandøren velger å redusere prisen vesentlig, er denne ressursbruken langt høyere enn det som vanligvis aksepteres for tilsvarende sjeldne og alvorlige tilstander.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens. DMP skriver i metodevurderingsrapporten at det er usikkert hvordan behandling med Nulibry påvirker ressursbruken til pleie og omsorg. DMP skriver videre at budsjettkonsekvensene vurderes å være betydelige basert på foreliggende maks AUP priser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom fosdenopterin (Nulibry) blir besluttet innført av Beslutningsforum 20.01.2025 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av fosdenopterin (Nulibry) i andre land (per 12.12.2024)

Sverige:

Ingen relevant informasjon identifisert.

Danmark:

Ingen relevant informasjon identifisert.

Skottland (SMC):

¹ Dosen skal trappes opp i løpet av 3 mnd. det er ikke tatt hensyn til dette i beregningene av årskostnad.



Vurdering pågår²

England (NICE/NHS):

Under vurdering³

Oppsummering

DMP har utført en forenklet metodevurdering av fosdenopterin (Nulibry) til behandling av pasienter med molyben kofaktormangel (MoCD) type A. Prisnotatet presenterer årskostnadene ved behandling med fosdenopterin med tilbudt RHF-AUP og maks AUP. Legemiddelet har vektbasert dosering, men selv for behandling av de minste barna er ressursbruken [REDACTED]

Dersom fosdenopterin (Nulibry) blir besluttet innført til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Hana Mikami Salyga
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	10.09.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	16.09.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	98 dager hvorav 85 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 13 dager.	

² <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/?active-tab=0&node-id=6990&keywords=nulibry&filter-3561=&filter-3567=&filter-3803=&from=&to=&total-results-0=1933¤t-page-0=1&max-page-0=97&total-results-1=37¤t-page-1=1&max-page-1=2>

³ [Project information | Fosdenopterin for treating molybdenum cofactor deficiency type A \[ID6264\] | Guidance | NICE](#)



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 013 – 2025 ID2024_068 Deflazakort (Deflazacort XGX) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

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 ID2024_068 Deflazakort (Deflazacort XGX) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Deflazakort (Deflazacort XGX) innføres til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_068 Deflazakort (Deflazacort XGX) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

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

ID2024_068: Deflazakort (Deflazacort XGX) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

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 Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Deflazakort (Deflazacort XGX) innføres til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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 eldre legemiddel som ikke har vært tidligere vurdert av systemet for Nye metoder, hvor finansieringsansvaret nylig er overført til de regionale helseforetakene.

Deflazacort er et glukokortikoid som er etablert behandling ved Duchennes muskeldystrofi (DMD) i norsk klinisk praksis over flere år, finansiert over folketrygden. Pasienter med DMD har tidligere fått stønad av Helfo til uregistrert deflazakort (Calcort) via ordningen med individuell stønad på blå resept. Det har nå kommet deflazacort med markedsføringstillatelse for DMD, som fører til at søknader om godkjenningfritak for Calcort som hovedregel ikke lenger innvilget av Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Helfo innvilger ikke individuell stønad for Deflazacort XGX siden denne ikke er metodevurdert. Dette har medført at nye pasienter med DMD ikke har fått stønad til deflazakort.

Deflazakort (Deflazacort XGX Pharma1) fikk markedsføringstillatelse i januar 2024 til Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder. Fra før har deflazakort indikasjon for en rekke inflammatoriske sykdommer.

Helsedirektoratet har besluttet at finansieringsansvaret for deflazakort (ATC-nr. H02AB13) plasseres hos de regionale helseforetakene fra 1. november 2024. Det er derfor behov for at RHF-ene beslutter om deflazacort skal kunne forskrives på H-resept til pasienter med DMD.

DMP har opplyst saken i notat til Bestillerforum, knyttet til sak 178-24.

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et prisnotat i henhold til bestilling.

Fra notat

Preparat	Deflazacort XGX
Virkestoff	deflazakort
ATC-nr.	H02AB13
Legemiddelfirma	XGX Pharma
Aktuell indikasjon	Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder
Øvrige indikasjoner	<ul style="list-style-type: none"> - Revmatiske og kollagene sykdommer - intensivering av behandling og/eller vedlikeholdsbehandling av revmatoid artritt og psoriasis artritt når konservative behandlinger har vist seg å være ineffektiv; polymyalgia revmatika; akutt revmatisk feber; systemisk lupus erythematosus; alvorlig dermatomyositt; polyarteritisnodosa og kranialartritt. - Dermatologiske sykdommer - generalisert eksfoliativ dermatitt; alvorlig erythema multiforme og erythema nodosum. - Allergiske sykdommer - anafylaksi, astma og alvorlige overfølsomhetsreaksjoner. - Lungesykdommer - eksogen allergisk alveolitis (pneumokoniose på grunn av organisk pulver). - Okulær patologi - koroiditt; koroidoretinitt; iritt og iridosyklitt. - Hepatisk og gastrointestinal patologi - Ulcerøs kolitt; Crohns sykdom og kronisk aktiv hepatitt. - Nyresykdommer - nefrotisk syndrom.
MT legemiddel	02-09-2021. Markedsført i Norge fra 01-12-2022.
MT aktuell indikasjon	19-01-2024
Virkningsmekanisme	Deflazakort er et syntetisk glukokortikoid med antiinflammatoriske egenskaper som ligner på andre kortikoider.
Dosering og administrasjonsmåte	Tabletter til oral bruk. Den anbefalte dosen hos DMD-pasienter fra 2 års alder er ca. 0,9 mg/kg/dag administrert en gang daglig. Dosen skal alltid være den laveste dosen som er nødvendig for å kontrollere symptomene.
Klinisk effekt	<p>Deflazacort XGX fikk markedsføringstillatelse for DMD på bakgrunn av en artikkel 10a (<i>well-established use</i>²)-søknad som ble sendt inn i Danmark, Sverige, Finland, Nederland og Norge. Søknaden er basert på bruk i klinisk praksis over tid samt dokumentasjon av effekt og sikkerhet fra publisert litteratur, ikke nye kliniske studier.</p> <p>Behandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazakort) kan forlenge gående fase og dermed bremse sykdomsutviklingen hos pasienter med DMD (2). Det ser også ut til at slik behandling reduserer utviklingen av skoliose, og det er holdepunkter for at sykdommens negative påvirkning på pustefunksjon og eventuelt også på hjertefunksjon bremses (2).</p>
Bivirkninger	Behandlingen har plagsomme og til dels alvorlige bivirkninger for mange av pasientene. Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer) er infeksjon i øvre luftveier, forkjølelse, vektøkning med hevelse i ansiktet ("månefjes"), ekstra kroppshår, økt appetitt, økt magefett, hodepine, hoste, forstoppelse, magesmerter, rødhet i huden, hyppig vannlating, og benbrudd.
Dagens behandling	<p>Glukokortikoider (prednisolon eller deflazakort) er etablert behandling ved DMD. Internasjonalt anbefales oppstart av behandling med glukokortikoider når motorisk utvikling flater ut, vanligvis fra fire- til sjuårsalder (2).</p> <p>Det medisinske fagmiljøet forteller at det er deflazakort som har blitt brukt de siste årene i Norge, og at de har gått bort fra å bruke prednisolon.</p>

Kostnader	<p>Deflazakort finnes som tablett i styrkene 6 mg og 30 mg. Det er bare 6 mg som er markedsført i Norge.</p> <p>Prisen per pakning (60 tablett á 6 mg) er 1 477,10 NOK (maks AUP inkl. mva.).</p> <ul style="list-style-type: none"> – For en pasient som veier 15 kg, er veiledende daglig dose 12 mg (2 tablett), og dette tilsvarer en årskostnad på om lag 18 000 NOK. – For en pasient som veier 70 kg, er veiledende daglig dose 60 mg (10 tablett), og dette tilsvarer en årskostnad på om lag 90 000 NOK. 										
Pasientgrunnlag i Norge	<p>I Norge er det anslått at det finnes godt over 100 gutter og menn med DMD (2).</p> <p>Antall brukere av deflazakort (H02AB13) har økt fra 64 i 2019 til 86 i 2023 ifølge tall fra Legemiddelregisteret, Folkehelseinstituttet (se tabell). Indikasjon er ikke spesifisert i disse tallene.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>År</th> <th>2019</th> <th>2020</th> <th>2021</th> <th>2022</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antall brukere</td> <td>64</td> <td>66</td> <td>72</td> <td>81</td> </tr> </tbody> </table>	År	2019	2020	2021	2022	Antall brukere	64	66	72	81
År	2019	2020	2021	2022							
Antall brukere	64	66	72	81							
Kilder	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preparatomtale Deflazacort XGX 2. Duchennes muskeldystrofi - Helsenorge 3. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. The Lancet Neurology. 2018;17(3):251-67. 4. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. The Lancet Neurology. 2018;17(4):347-61. 										

Pristilbud

XGX Pharma har 04.12.2024 etter prisforhandling bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
388631	Deflazacort tabl 6 mg, 60 stk	1 477,1 NOK	
ikke markedsført p.t.	Deflazacort tabl 6 mg, 20 stk		
ikke markedsført p.t.	Deflazacort tabl 30 mg, 10 stk		

Deflazacort XGX 30 mg er planlagt markedsført på et senere tidspunkt.

Årskostnaden er avhengig av pasientens vekt, som illustrert i tabellen under.

Pasientvekt	Dosering	Årskostnad Maks-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
13-20 kg	2 x 6 mg daglig	17 971 NOK	
40-47 kg	6 x 6 mg daglig	53 914 NOK	
68-75 kg	10 x 6 mg daglig	89 857 NOK	

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av deflazakort til aktuell indikasjon.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Dersom 50 pasienter med gjennomsnittsvekt 45 kg blir behandlet med Deflazacort XGX, innebærer dette årlige legemiddelutgifter på [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom deflazakort blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon i andre land

[Sverige](#): Förmånsstatus: samtlige förpackningar av läkemedlet saknar subvention.

[Danmark](#): Har ikke tilskud.

Skottland (SMC): Ingen relevant informasjon tilgjengelig.

England (NICE/NHS): Ingen relevant informasjon tilgjengelig.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [rapport](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2024_068: Deflazakort (Deflazacort XGX) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	18.11.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.11.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	17.12.2024
Beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 18.11.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.11.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	04.12.2024	
Aktuell indikasjon godkjent	19.01.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	22 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 09. desember 2024

ID2024_068: Deflazakort (Deflazacort XGX) til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 18.11.2024 der følgende oppdrag ble bestilt:

Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for deflazakort til behandling av Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

Det vises dessuten til notat fra DMP¹ knyttet til sak 178-24 i Bestillerforum.

Legemiddelet fikk første gang markedsføringstillatelse i Norge 02.09.2021, og ble markedsført i Norge 01.12.2022. Legemiddelet har flere godkjente indikasjoner, og aktuell indikasjon ble godkjent i Norge 19.01.2024.

I følge notatet fra DMP er glukokortikoider (prednisolon eller deflazakort) etablert behandling ved DMD. Deflazakort har blitt brukt de siste årene i Norge, og klinikerne har gått bort fra å bruke prednisolon. Tidligere har pasienter med DMD fått stønad av Helfo til uregistrert deflazakort (Calcort) via ordningen med individuell stønad på blå resept. Finansieringsansvaret for deflazakort ble overført til helseforetakene fra 01. 11.2024.

Relevant godkjent indikasjon²:

Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pasienter fra 2 års alder.

Den anbefalte dosen hos DMD pasienter fra 2 års alder er ca. 0,9 mg/kg/dag administrert en gang daglig i hht. preparatomtalen.

¹ <https://www.nyemetoder.no/4acf71/contentassets/50f38d84c9ac4bebb4c8bd6deff23f9f/sak-178-24.-deflazacort-ved-duchenne--notat-til-bestillerforum.pdf>

² Deflazacort XGX har flere godkjente indikasjoner.



Notatet fra DMP beskriver at det totalt var 86 brukere av (ureg.) deflazakort, uspesifisert indikasjon, i 2023.

Pristilbud

XGX Pharma har 04.12.2024 etter prisforhandling bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
388631	Deflazacort tabl 6 mg, 60 stk	1 477,1 NOK	
Ikke markedsført p.t.	Deflazacort tabl 6 mg, 20 stk		
Ikke markedsført p.t.	Deflazacort tabl 30 mg, 10 stk		

Deflazacort XGX 30 mg er planlagt markedsført på et senere tidspunkt.

Årskostnaden er avhengig av pasientens vekt, som illustrert i tabellen under.

Pasientvekt	Dosering	Årskostnad Maks-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
13-20 kg	2 x 6 mg daglig	17 971 NOK	
40-47 kg	6 x 6 mg daglig	53 914 NOK	
68-75 kg	10 x 6 mg daglig	89 857 NOK	

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av deflazakort til aktuell indikasjon.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Dersom 50 pasienter med gjennomsnittsvekt 45 kg blir behandlet med Deflazacort XGX, innebærer dette årlige legemiddelutgifter på [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom deflazakort blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av deflazakort (Deflazacort XGX) i andre land

Sverige³: Førmånsstatus: samtlige forpackningar av läkemedlet saknar subvention.

Danmark⁴: Har ikke tilskud.

Skottland (SMC): Ingen relevant informasjon tilgjengelig.

England (NICE/NHS): Ingen relevant informasjon tilgjengelig.

Oppsummering

Uregistrert deflazakort har tidligere blitt benyttet i behandlingen av DMD, og pasienter med DMD har fått stønad av Helfo via ordningen med individuell stønad på blå resept. Finansieringsansvaret for deflazakort ble overført til helseforetakene 01.11.2024. Det er behov for en beslutning om

³ <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=20190102000092>

⁴ <https://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/10229>

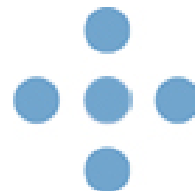


deflazakort skal kunne forskrives på H-resept til pasienter med DMD. Dersom deflazakort blir besluttet innført til DMD på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra 01.03.2025, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 18.11.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.11.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	04.12.2024	
Aktuell indikasjon godkjent	19.01.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	22 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 014 - 2025 ID2024_016 Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *ID2024_016 Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter innføres til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2024_016: Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)*

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

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

ID2024_016 Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

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, egnethetsvurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter innføres til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

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

Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

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 pakning for et allerede innført legemiddel.

Aflibercept 8mg, som hetteglass, er tidligere besluttet innført i Nye metoder ved aktuell indikasjon.

I klinisk praksis behandles pasienter i dag ved at hetteglassene splittes slik at man kan gi flere injeksjoner per hetteglass.

Den aktuelle metoden gjelder aflibercept 8mg formulert som ferdigfylte sprøyter.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken gjennom en egnethetsvurdering. Sykehusinnkjøp HF har i henhold til bestilling utarbeidet et prisnotat.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Aflibercept 8 mg, som hetteglass, ble innført til aktuell indikasjon i Beslutningsforum 26.08.2024:

1. Aflibercept (Eylea) innføres til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan ikke tas i bruk før oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Øvrige godkjente indikasjoner for aflibercept

nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO)

nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

nedsatt syn som følge av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV)

Eylea er indisert til premature spedbarn for behandling av

Prematuritetsretinopati (ROP) med sone I (stadie 1+, 2+, 3 eller 3+), sone II (stadie 2+ eller 3+) eller AP-ROP (aggressiv posterior ROP)-sykdom.

Pristilbud

Bayer har 09.12.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
424304	Eylea inj 114,3mg/ml, ferdigfylt sprøyte, 1 stk 0,184ml	10 200, 40 NOK	

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 21 mg aflibercept i 0,184 ml oppløsning. Dette gir en enkeltdose til administrering på 0,07 ml som inneholder 8 mg aflibercept. Hvert hetteglass eller ferdigfylt sprøyte skal kun brukes til behandling av ett enkelt øye. Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel eller avfallsprodukt kastes i henhold til lokale forskrifter

Dette tilsvarer årskostnader på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår. Med maks AUP blir tilsvarende årskostnader 53 552 NOK og 30 601 NOK for første og påfølgende behandlingsår.

Årskostnadene er beregnet med en injeksjon av aflibercept 8 mg per måned i tre påfølgende måneder, og deretter injeksjon av aflibercept 8 mg hver 4. måned¹, i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Eylea 8 mg er på [REDACTED] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet i denne saken.

Spesialistgruppen har vurdert at behandling med aflibercept 8 mg i ferdigfylt sprøyte er sammenlignbart med aflibercept 8 mg i hetteglass.

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnad ved injeksjon av aflibercept 8 mg i ferdigfylt sprøyte med kostnad per injeksjon med aflibercept 8 mg fra hetteglass. Beregningen av kostnad per injeksjon fra hetteglass er basert på samme forutsetninger som ligger til grunn i anbudet for antineovaskulære legemidler til behandling av retinasykdommer².

Dette gir følgende kostnad per injeksjon:

Legemiddelkostnad per injeksjon for Eylea (aflibercept) 8 mg basert på tilbudspris 30.04.2024

Preparat	Kostnad per injeksjon (RHF-AUP inkl mva)	Antall injeksjoner
Eylea (aflibercept) 8 mg, ferdigfylt sprøyte		1
Eylea (aflibercept) 8 mg, hetteglass		2,5 per hetteglass

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte, men budsjettkonsekvensene vil sannsynligvis være [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Informasjon om refusjon av aflibercept (Eylea) ferdigfylt sprøyte i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert.

Danmark: ingen beslutning identifisert.

Skottland (SMC): ingen beslutning identifisert.

England (NICE/NHS): ingen beslutning identifisert.

Oppsummering

Legemiddelkostnader per injeksjon med Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte er [REDACTED] kostnad per injeksjon med Eylea 8 mg når man legger til grunn splitting av hetteglass og produksjonskostnader i apotek forbundet med splitting. Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring sannsynligvis være [REDACTED]

Dersom aflibercept 8 mg som ferdigfylt sprøyte blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. [Lenke til egnethetsvurdering](#) fra DMP

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2024_016: Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	23.01.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.04.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	18.06.2024
Første beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024
Andre beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 18.11.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.11.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	30 dager hvorav 20 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 17. desember 2024

ID2024_016: Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 18.11.2024 der følgende oppdrag ble bestilt:

«Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for aflibercept (Eylea) 8 mg i ferdigfylt sprøyte til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).»

Det vises dessuten til anmodning om metodevurdering innsendt av Bayer samt tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet utført av spesialistgruppen tilknyttet anbud for antineovaskulære legemidler til behandling av retinasykdommer.

Godkjent indikasjon:

Eylea er indisert til behandling av

- *neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)*
- *nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO)*
- *nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)*
- *nedsatt syn som følge av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV)*

Eylea er indisert til premature spedbarn for behandling av

- *Prematuritetsretinopati (ROP) med sone I (stadie 1+, 2+, 3 eller 3+), sone II (stadie 2+ eller 3+) eller AP-ROP (aggressiv posterior ROP)-sykdom.*



Aflibercept 8 mg, som hetteglass, ble innført til aktuell indikasjon i Beslutningsforum 26.08.2024:

1. *Aflibercept (Eylea) innføres til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).*
2. *Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
3. *Behandlingen kan først tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.*

I klinisk praksis behandles pasienter ved at hetteglass splittes slik at man kan gi flere injeksjoner per hetteglass. Denne saken gjelder innføring av en ny pakning Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte.

Eylea er omfattet av anbud for antineovaskulære legemidler til behandling av retinasykdommer, og er også innført til behandling av diabetisk makulaødem (ID2024_017).

Pristilbud

Bayer har 09.12.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
424304	Eylea inj 114,3mg/ml, ferdigfylt sprøyte, 1 stk 0,184ml	10 200, 40 NOK	

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 21 mg aflibercept i 0,184 ml oppløsning. Dette gir en enkeltdose til administrering på 0,07 ml som inneholder 8 mg aflibercept. Hvert hetteglass eller ferdigfylt sprøyte skal kun brukes til behandling av ett enkelt øye. Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel eller avfallsprodukt kastes i henhold til lokale forskrifter

Dette tilsvarer årskostnader på [redacted] med tilbudt RHF-AUP for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår. Med maks AUP blir tilsvarende årskostnader 53 552 NOK og 30 601 NOK for første og påfølgende behandlingsår.

Årskostnadene er beregnet med en injeksjon av aflibercept 8 mg per måned i tre påfølgende måneder, og deretter injeksjon av aflibercept 8 mg hver 4. måned¹, i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Eylea 8 mg er på [redacted] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet i denne saken.

Spesialistgruppen har vurdert at behandling med aflibercept 8 mg i ferdigfylt sprøyte er sammenlignbart med aflibercept 8 mg i hetteglass.

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnad ved injeksjon av aflibercept 8 mg i ferdigfylt sprøyte med kostnad per injeksjon med aflibercept 8 mg fra hetteglass. Beregningen av kostnad per injeksjon fra hetteglass er basert på samme forutsetninger som ligger til grunn i anbudet for antineovaskulære legemidler til behandling av retinasykdommer².

¹ Fra SPC: Behandling initieres med 1 injeksjon pr. måned i 3 påfølgende måneder. Intervallet kan deretter forlenges opptil hver 4. måned basert på legens vurdering av visuelle og/eller anatomiske utfall.

² 1 hetteglass Eylea 8 mg kan splittes i 2,5 injeksjoner, 400 kr i produksjonskostnader i apotek.



Dette gir følgende kostnad per injeksjon:

Legemiddelkostnad per injeksjon for Eylea (aflibercept) 8 mg basert på tilbudspris 30.04.2024

Preparat	Kostnad per injeksjon (RHF-AUP inkl mva)	Antall injeksjoner
Eylea (aflibercept) 8 mg, ferdigfylt sprøyte		1
Eylea (aflibercept) 8 mg, hetteglass		2,5 per hetteglass

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte, men budsjettkonsekvensene vil sannsynligvis være [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Informasjon om refusjon av aflibercept (Eylea) ferdigfylt sprøyte i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert.

Danmark: ingen beslutning identifisert.

Skottland (SMC): ingen beslutning identifisert.

England (NICE/NHS): ingen beslutning identifisert.

Oppsummering

Legemiddelkostnader per injeksjon med Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte er [REDACTED] kostnad per injeksjon med Eylea 8 mg når man legger til grunn splitting av hetteglass og produksjonskostnader i apotek forbundet med splitting. Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring sannsynligvis være [REDACTED]

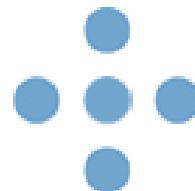
Dersom aflibercept 8 mg som ferdigfylt sprøyte blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 18.11.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.11.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	30 dager hvorav 20 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

**Sak 015 – 2025 ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg
ferdigfylt15sprøyter til behandling av nedsatt syn
som følge av diabetisk makulaødem (DME)**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en grundig prosess og 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. Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter innføres til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Oslo 10.01.2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

Notat

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

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

Dato: 09.01.2025

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

ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

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, egnethetsvurderingen utført av Direktoratet for medisinske produkter og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Aflibercept (Eylea) 8 mg ferdigfylte sprøyter innføres til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

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

Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

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 pakning for et allerede innført legemiddel.

Aflibercept 8mg, som hetteglass, er tidligere besluttet innført i Nye metoder ved aktuell indikasjon.

I klinisk praksis behandles pasienter i dag ved at hetteglassene splittes slik at man kan gi flere injeksjoner per hetteglass.

Den aktuelle metoden gjelder aflibercept 8mg formulert som ferdigfylte sprøyter.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har opplyst saken gjennom en egnethetsvurdering. Sykehusinnkjøp HF har i henhold til bestilling utarbeidet et prisnotat.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Aflibercept 8 mg, som hetteglass, ble innført til aktuell indikasjon i Beslutningsforum 26.08.2024:

1. Aflibercept (Eylea) innføres til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan ikke tas i bruk før oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Øvrige godkjente indikasjoner for aflibercept

nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO)

nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

nedsatt syn som følge av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV)

Eylea er indisert til premature spedbarn for behandling av

Prematuritetsretinopati (ROP) med sone I (stadie 1+, 2+, 3 eller 3+), sone II (stadie 2+ eller 3+) eller AP-ROP (aggressiv posterior ROP)-sykdom.

Pristilbud

Bayer har 09.12.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
424304	Eylea inj 114,3mg/ml, ferdigfylt sprøyte, 1 stk 0,184ml	10 200, 40 NOK	

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 21 mg aflibercept i 0,184 ml oppløsning. Dette gir en enkeltdose til administrering på 0,07 ml som inneholder 8 mg aflibercept. Hvert hetteglass eller ferdigfylt sprøyte skal kun brukes til behandling av ett enkelt øye. Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel eller avfallsprodukt kastes i henhold til lokale forskrifter

Dette tilsvarer årskostnader på [redacted] med tilbudt RHF-AUP for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår. Med maks AUP blir tilsvarende årskostnader 53 552 NOK og 30 601 NOK for første og påfølgende behandlingsår.

Årskostnadene er beregnet med en injeksjon av aflibercept 8 mg per måned i tre påfølgende måneder, og deretter injeksjon av aflibercept 8 mg hver 4. måned¹, i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Eylea 8 mg er på [redacted] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet i denne saken.

Spesialistgruppen har vurdert at behandling med aflibercept 8 mg i ferdigfylt sprøyte er sammenlignbart med aflibercept 8 mg i hetteglass.

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnad ved injeksjon av aflibercept 8 mg i ferdigfylt sprøyte med kostnad per injeksjon med aflibercept 8 mg fra hetteglass. Beregningen av kostnad per injeksjon fra hetteglass er basert på samme forutsetninger som ligger til grunn i anbudet for antineovaskulære legemidler til behandling av retinasykdommer².

Dette gir følgende kostnad per injeksjon:

Legemiddelkostnad per injeksjon for Eylea (aflibercept) 8 mg basert på tilbudspris 30.04.2024

Preparat	Kostnad per injeksjon (RHF-AUP inkl mva)	Antall injeksjoner
Eylea (aflibercept) 8 mg, ferdigfylt sprøyte		1
Eylea (aflibercept) 8 mg, hetteglass		2,5 per hetteglass

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte, men budsjettkonsekvensene vil sannsynligvis være [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Informasjon om refusjon av aflibercept (Eylea) ferdigfylt sprøyte i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert.

Danmark: ingen beslutning identifisert.

Skottland (SMC): ingen beslutning identifisert.

England (NICE/NHS): ingen beslutning identifisert.

Oppsummering

Legemiddelkostnader per injeksjon med Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte er [REDACTED] kostnad per injeksjon med Eylea 8 mg når man legger til grunn splitting av hetteglass og produksjonskostnader i apotek forbundet med splitting. Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring sannsynligvis være [REDACTED]

Dersom aflibercept 8 mg som ferdigfylt sprøyte blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Vedlegg og lenker:

1. Logg
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. [Lenke til egnethetsvurdering](#) fra DMP

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag sendt inn/anmodet om	23.01.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.04.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	18.06.2024
Første beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024
Andre beslutning i Beslutningsforum	20.01.2025

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 18.11.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.11.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	30 dager hvorav 20 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	

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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 17. desember 2024

ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 18.11.2024 der følgende oppdrag ble bestilt:

«Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF for aflibercept (Eylea) 8 mg i ferdigfylt sprøyte til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).»

Det vises dessuten til anmodning om metodevurdering innsendt av Bayer samt tidlig faglig vurdering av sammenlignbarhet utført av spesialistgruppen tilknyttet anbud for antineovaskulære legemidler til behandling av retinasykdommer.

Godkjent indikasjon:

Eylea er indisert til behandling av

- *neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)*
- *nedsatt syn som følge av makulaødem sekundært til retinal veneokklusjon (grenvene RVO eller sentralvene RVO)*
- *nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)*
- *nedsatt syn som følge av myopisk koroidal neovaskularisering (myopisk CNV)*

Eylea er indisert til premature spedbarn for behandling av

- *Prematuritetsretinopati (ROP) med sone I (stadie 1+, 2+, 3 eller 3+), sone II (stadie 2+ eller 3+) eller AP-ROP (aggressiv posterior ROP)-sykdom.*



Aflibercept 8 mg, som hetteglass, ble innført til aktuell indikasjon i Beslutningsforum 26.08.2024:

1. *Aflibercept (Eylea) innføres til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).*
2. *Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
3. *Behandlingen kan ikke tas i bruk før oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.*

I klinisk praksis behandles pasienter ved at hetteglass splittes slik at man kan gi flere injeksjoner per hetteglass. Denne saken gjelder innføring av en ny pakning Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte.

Eylea er omfattet av anbud for antineovaskulære legemidler til behandling av retinasykdommer, og er også innført til behandling av diabetisk makulaødem (ID2024_017).

Pristilbud

Bayer har 09.12.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
424304	Eylea inj 114,3mg/ml, ferdigfylt sprøyte, 1 stk 0,184ml	10 200, 40 NOK	

1 ferdigfylt sprøyte inneholder 21 mg aflibercept i 0,184 ml oppløsning. Dette gir en enkeltdose til administrering på 0,07 ml som inneholder 8 mg aflibercept. Hvert hetteglass eller ferdigfylt sprøyte skal kun brukes til behandling av ett enkelt øye. Etter injeksjonen skal eventuelt ubrukt legemiddel eller avfallsprodukt kastes i henhold til lokale forskrifter

Dette tilsvarer årskostnader på [redacted] med tilbudt RHF-AUP for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår. Med maks AUP blir tilsvarende årskostnader 53 552 NOK og 30 601 NOK for første og påfølgende behandlingsår.

Årskostnadene er beregnet med en injeksjon av aflibercept 8 mg per måned i tre påfølgende måneder, og deretter injeksjon av aflibercept 8 mg hver 4. måned¹, i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Eylea 8 mg er på [redacted] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet i denne saken.

Spesialistgruppen har vurdert at behandling med aflibercept 8 mg i ferdigfylt sprøyte er sammenlignbart med aflibercept 8 mg i hetteglass.

Sykehusinnkjøp har sammenlignet kostnad ved injeksjon av aflibercept 8 mg i ferdigfylt sprøyte med kostnad per injeksjon med aflibercept 8 mg fra hetteglass. Beregningen av kostnad per injeksjon fra hetteglass er basert på samme forutsetninger som ligger til grunn i anbudet for antineovaskulære legemidler til behandling av retinasykdommer².

¹ Fra SPC: Behandling initieres med 1 injeksjon pr. måned i 3 påfølgende måneder. Intervallet kan deretter forlenges opptil hver 4. måned basert på legens vurdering av visuelle og/eller anatomiske utfall.

² 1 hetteglass Eylea 8 mg kan splittes i 2,5 injeksjoner, 400 kr i produksjonskostnader i apotek.



Dette gir følgende kostnad per injeksjon:

Legemiddelkostnad per injeksjon for Eylea (aflibercept) 8 mg basert på tilbudspris 30.04.2024

Preparat	Kostnad per injeksjon (RHF-AUP inkl mva)	Antall injeksjoner
Eylea (aflibercept) 8 mg, ferdigfylt sprøyte		1
Eylea (aflibercept) 8 mg, hetteglass		2,5 per hetteglass

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte, men budsjettkonsekvensene vil sannsynligvis være [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Informasjon om refusjon av aflibercept (Eylea) ferdigfylt sprøyte i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert.

Danmark: ingen beslutning identifisert.

Skottland (SMC): ingen beslutning identifisert.

England (NICE/NHS): ingen beslutning identifisert.

Oppsummering

Legemiddelkostnader per injeksjon med Eylea 8 mg som ferdigfylt sprøyte er [REDACTED] kostnad per injeksjon med Eylea 8 mg når man legger til grunn splitting av hetteglass og produksjonskostnader i apotek forbundet med splitting. Budsjettkonsekvenser ved en eventuell innføring sannsynligvis være [REDACTED]

Dersom aflibercept 8 mg som ferdigfylt sprøyte blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 20.01.2025, kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 18.11.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.11.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.12.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	17.12.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	30 dager hvorav 20 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 10 dager.	



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 016- 2025

ID2022_077 - 098: Legemidler til bruk ved sjeldne sykdommer der finansieringsansvaret er overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten – justering av beslutningsordlyd

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.

ID2022_077 - 098: Legemidler til bruk ved sjeldne sykdommer der finansieringsansvaret er overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten – justering av beslutningsordlyd

I tråd med prinsippet om at finansieringsansvaret som hovedregel skal følge behandlingsansvaret, har spesialisthelsetjenesten siden 2019 overtatt finansieringsansvaret fra Folketrygden, for til sammen rundt 70 legemidler til bruk ved sjeldne sykdommer. I forbindelse med overføringene ble det besluttet å gjøre en vurdering av hvilke enkeltlegemidler som skal metodevurderes i Nye metoder. Sykehusinnkjøp gjennomførte en konkret vurdering av markeds- og konkurransesituasjon for de aktuelle legemidlene, og utarbeidet et forslag som ble behandlet i Interregionalt fagdirektørmøte 25.04.2022. Fagdirektørene anbefalte at legemidlene i vedlegg 1 innføres uten forutgående metodevurdering, og saken ble lagt fram for beslutning i Beslutningsforum for nye metoder.

Beslutningsforum besluttet innføring av 22 av de overførte legemidlene den 20.06.2022 (Sak 083-2022).

Beslutningsteksten for legemidlene er som følger:

1. Legemiddel (ID2022_077-098) innføres til bruk ved aktuell indikasjon.
2. Det forutsetter at *prisene er lik eller lavere* enn prisen som er grunnlaget for beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

I ettertid er det sett behov for å justere punkt 2 i beslutningen for lignende saker i Nye metoder. Det er nå forslag om å endre beslutningene også i Sak 083-2022 til:

1. Legemiddel (ID2022_077-098) innføres til bruk ved aktuell indikasjon.

2. Det forutsettes *samme prisnivå* som den prisen som er grunnlaget for beslutningen.
3. Behandlingene kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Formål

Formålet med saken er be Beslutningsforum for nye metoder om å justere beslutningsordlyden i punkt 2 for alle de 22 legemidlene i sak 083-2022 slik at de harmoniseres med tilsvarende beslutningstekst i liknende saker som er besluttet på et senere tidspunkt.

Oslo, 10.01. 2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Baard-Christian Schem

Dato: 10.06.2022

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

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

ID2022_077 - 098: Legemidler til bruk ved sjeldne sykdommer der finansieringsansvaret er overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at følgende legemidler innføres:

ID2022_077 Lanreotid (Ipstyl[®], Myrelez[®]) til bruk ved neuroendokrine svulster

– se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_078 Oktreotid (Sandostatin[®], Sandostatin LAR[®], Octreoanne[®]) til bruk ved neuroendokrine svulster – se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_079/ID2022_061 Eltrombopag (Revolade[®]) til bruk ved tromboytopeni/anemi

- se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_080 Betain (Cystadade[®]) til bruk ved homocystinuri

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_081 Deferasiroks (Deferasirox Accord[®], Exjade[®]) til bruk ved thalassemia major

- se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_082 Deferipron (Ferriprox[®]) til bruk ved thalassemia major

- se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_083 Deksametason tabletter 40 mg (Neofordex[®]) til bruk ved myelomatose

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_084 Deksrazoksan (Savene[®]) til bruk ved cytostatikatoksisitet

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_085 Histamin (Ceplene®) til bruk ved akutt myelogen leukemi

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_086 Hydrokortison (peroral bruk) (Alkindi®, Plenadren®) til bruk ved binyrebark-insuffisiens

-se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_087 Isavukonazolsulfat (Cresemba®) til bruk ved invasiv aspergillose

- se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_088 Kargluminsyre (Carbaglu®, Ucedane®) til bruk ved hyperammonemi

- se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_089 Ketoconazole (peroral bruk) (Ketoconazole HRA®) til bruk ved Cushings syndrom

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_090 Merkaptamin (Cystagon®, Procysbi®) til bruk ved nefropatisk cystinose

- se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_091 Merkaptamin øyedråper (Cystadrops®) til bruk ved cystinose med avleiringer av

cystinkrystaller i hornhinnen - se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_092 Modafinil (Modiodal®) til bruk ved narkolepsi

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_093 Natriumoksybat (Xyrem®, Natriumoksybat Kalceks®) til bruk ved narkolepsi med

katapleksi - se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_094 Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®) til bruk ved arvet

tyrosinemi type 1- se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_095 Riluzol (Rilutek®, Riluzol®) til bruk ved ALS (amyotrofisk lateral sklerose)

- se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

ID2022_096 Rufinamid (Inovelon®) til bruk ved epilepsi

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_097 Sinkacetat (Wilzin®) til bruk ved Wilsons sykdom

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

ID2022_098 Stiripentol (Diacomit®) til bruk ved epilepsi

- se fullstendig tekst for aktuell indikasjon på nyemetoder.no

Det forutsetter at prisene er lik eller lavere enn de prisene som er grunnlaget for beslutningene.

Behandlingene kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

I tråd med prinsippet om at finansieringsansvaret som hovedregel skal følge behandlingsansvaret, har spesialisthelsetjenesten siden 2019 overtatt finansieringsansvaret fra Folketrygden, for til sammen

rundt 70 legemidler til bruk ved sjeldne sykdommer. I forbindelse med overføringene ble det besluttet å gjøre en vurdering av hvilke enkeltlegemidler som skal metodevurderes i Nye metoder. Sykehusinnkjøp har gjennomført en konkret vurdering av markeds- og konkurranse-situasjon for de aktuelle legemidlene, og utarbeidet et forslag som ble behandlet i Interregionalt Fagdirektørmøte 25.04.2022. Fagdirektørene anbefalte at legemidlene i vedlegg 1 for indikasjon(ene) som fremkommer i vedlegg 2 innføres uten forutgående metodevurdering, og at saken legges fram for beslutning i Nye metoder.

Det vises til de to vedlagte notatene fra Sykehusinnkjøp.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra prisnotatet

1. Legemidler som inngår i faglig likeverdige anbud

Det foreslås at lanreotid, oktreotid og eltrombopag innføres uten forutgående metodevurdering. Legemidlene inngår i anskaffelser der de er konkurranseutsatt mot andre faglig likeverdige alternativer. Erfaringen tilsier at denne type konkurranser vil bringe prisnivået ned over tid. Det er oppnådd rabatter i størrelsesorden [redacted] og kostnadsnivået for disse legemidlene er på nivå med legemidlene i tabell 2 som også foreslås innført. I vurderingen er det lagt vekt på ressursbruk samt at behandling med lanreotid, oktreotid og eltrombopag allerede kan anses som etablert behandling.

ID-nr.	Virkestoff	Terapiområde	Eksempel månedskostnad	Omsetning i 2020
ID2022_077	Lanreotid	Nevroendokrine svulster Inngår i anskaffelsen LIS 2109 b	[redacted]	[redacted]
ID2022_078	Oktreotid	Nevroendokrine svulster Inngår i anskaffelsen LIS 2109 b	[redacted]	[redacted]
ID2022_079	Eltrombopag	Trombocytopeni/anemi Inngår i anskaffelsen LIS 2299 I	[redacted]	[redacted]

Tabell 1 Overførte legemidler i etablert bruk som inngår i faglig likeverdige anskaffelser og har en [redacted]

2. Legemidler som ikke inngår i faglig likeverdige anbud og foreslås innført

Innenfor sjeldenområdet gjenstår det totalt om lag 30 legemidler som det ikke er bestilt metodevurdering av og som heller ikke inngår i en konkurranse med andre faglig likeverdige alternativer. Bruk av disse legemidlene gjøres i dag gjennom unntaksordningen. De fleste av legemidlene kan anses som etablert behandling i spesialisthelsetjenesten, og er [redacted]. Månedskostnaden er med få unntak, på [redacted], beregnet med dosering i henhold til SPC. Legemidlene som har en høyere kostnad enn dette, men som likevel er foreslått innført, er

vesentlig kortere kurer.

Legemidlene i tabell 2 under anbefales innført uten forutgående metodevurdering.

ID-nr.	Virkestoff	Terapiområde	Eksempel månedskostnad	Omsetning i 2021 (eks mva)
ID2022_080	Betain	Homocystinuri		
ID2022_081	Deferasiroks	Thalassemia major		
ID2022_082	Deferipron	Thalassemia major		
ID2022_083	Deksametason til peroral bruk, tbl 40mg	Myelomatose		
ID2022_084	Deksrazoksan	Cytostatika-toksisitet		
ID2022_085	Histamin	Akutt myelogen leukemi (sammen med IL-2)		
ID2022_086	Hydrokortison til peroral bruk	Binyrebark-insuffisiens		
ID2022_087	Isavukonazolsulfat Tidligere innvilget forhåndsgodkjent refusjon basert på metodevurdering. Kortvarig behandling (uker).	Invasiv aspergillose		
ID2022_088	Kargluminsyre	Hyperammonemi		

ID2022_089	Ketoconazol	Cushings syndrom
ID2022_090	Merkaptamin	Nefropatisk cystinose
ID2022_091	Merkaptamin Øyedråper	Cystinose med avleiringer av cystinkrystaller i hornhinnen
ID2022_092	Modafinil	Narkolepsi
ID2022_093	Natriumoksybat	Narkolepsi med katapleksi
ID2022_094	Nitisinon	Hereditær tyrosinemi type 1
ID2022_095	Riluzol	ALS
ID2022_096	Rufinamid	Epilepsi
ID2022_097	Sinkacetat	Wilson's sykdom
ID2022_098	Stiripentol	Epilepsi

Tabell 2: Overførte legemidler som ikke inngår i daglig likeverdige anskaffelser, men har en

Budsjettkonsekvenser

Det forventes ingen nevneverdige budsjettkonsekvenser av å innføre disse legemidlene som allerede er i etablert bruk.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Med gjeldende regler for forskrivning er det kun pasienter som allerede står på behandling som skal kunne fortsette bruk, mens behandlede lege må søke om å få forskrive legemidler til nye pasienter. Sykehusinnkjøp HF anser at det vil være en fordel for å styrke konkurransen at det ikke er begrensninger i forskrivningen.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Bruk av disse legemidlene, hvor finansieringen er overført fra Folketrygden til spesialisthelsetjenesten, gjøres i dag gjennom unntaksordningen. Legemidlene i tabell 1 og 2 kan anses som etablert behandling i spesialisthelsetjenesten, og anses oppfattet med rimelig sannsynlighet å oppfylle prioriteringskriteriene med nåværende prisnivå. Dersom de besluttet innført til bruk i spesialisthelsetjenesten i møte i Beslutningsforum 20.06.2022, kan de tas i bruk fra beslutningstidspunktet. Oppdatert informasjon om refusjonsbeslutning vil publiseres på nyemetoder.no og tas inn i anbefalingene som sendes helseforetakene etter gjennomført anskaffelse.

Fagdirektørene anbefaler at legemidlene i tabell 1 og 2 i herværende sak innføres uten forutgående metodevurdering.

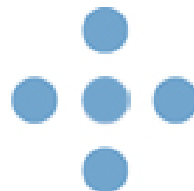
Det forutsetter at prisene er lik eller lavere enn de prisene som er grunnlaget for disse beslutningene.

Behandlingene kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Vedlegg 1 - Prisnotat Legemidler til sjeldne sykdommer overført fra folketrygden til RHF-finansiering
2. Vedlegg 2 - Vedlegg med fullstendig indikasjonstekst for alle virkestoffene som inngår i prisnotatet, handelsnavn og indikasjoner oppdaterte pr 01.06.2022



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 017- 2025

Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte 9. desember 2024

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

Formålet med saken er å orientere Beslutningsforum for nye metoder om følgende sak fra interregionalt fagdirektørmøte 9. desember 2024 (Sak 167-2024):

Oppdrag som gjelder metodene:

- **ID2022_064** hvor leverandør ikke har levert dokumentasjonen som er nødvendig for å gjennomføre metodevurderingen
 - **ID2023_102** hvor leverandør har valgt å ikke lansere den styrken av legemidlet som er nødvendig til behandling av ulcerøs kolitt i Norge
-
- Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:
 - A. *ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).*
 - B. *ID2023_102 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel eller Janus Kinase (JAK)-hemmere*
 - Legemidlene skal ikke benyttes til de aktuelle indikasjonene
 - De regionale fagdirektørene åpner for at det fortsatt kan innvilges enkeltpasientunntak for pasienter med den infantile formen av Pompes sykdom (ID2024_067)
 - Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder

Oslo, 10.01. 2025

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte

Til:	Interregionalt fagdirektørmøte
Fra:	Fagdirektør i Helse Sør-Øst RHF
Dato:	27.11.2024
Saksbehandler:	Ellen Nilsen, Sekretariatet for Nye metoder

Type sak (sett kryss)			
Utkvittering/avklarings sak:		Utsendt til informasjon:	
Temasak:		Unntatt offentlighet: (hvis ja, angi §)	
		Styringsgruppemøte:	

Prosess (saksnr og dato)	
Tidligere behandlet i interregionalt fagdirektørmøte:	

Sak 167-2024

Avbestilling av oppdrag gitt i Nye metoder

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om metodevurdering på følgende metoder i Nye metoder: ID2023_102 og ID2022_064

Bestillerforum for nye metoder besluttet følgende i sitt møte 18. november 2024:

Beslutning for ID2023_102 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel eller Janus Kinase (JAK)-hemmere

Leverandør har valgt å ikke lansere den styrken av risankizumab (Skyrizi) som er nødvendig til behandling av ulcerøs kolitt i Norge. Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Saken sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Bestillerforum for nye metoder besluttet følgende i sitt møte 21. oktober 2024:

Beslutning for ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).

Den aktuelle leverandøren har ikke levert dokumentasjonen som er nødvendig for å gjennomføre metodevurderingen. Bestillerforum for nye metoder avbestiller derfor oppdraget. Saken sendes til de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

De regionale fagdirektørene åpner for at det fortsatt kan innvilges enkeltpasientunntak for pasienter med den infantile formen av Pompes sykdom.

Bakgrunn for saken

Som grunnlag for myndighet til å beslutte denne saken vises det til følgende beslutning i Beslutningsforum den 30. mars 2020, i sak 032-2020: «Beslutningsforum for nye metoder gir de regionale fagdirektørene i fellesskap fullmakt til å ta beslutning i de sakene fra Bestillerforum, der det ikke kan framskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette gjelder også der produktet

ikke skal markedsføres i Norge. Beslutningene skal refereres i Beslutningsforum for nye metoders møte.»

Saksfremstilling

Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om metodevurdering på følgende metoder:

1. **Oppdrag ID2023_102:** Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF for risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel eller Janus kinase (JAK)-hemmere. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 12.02.2024.
2. **Oppdrag ID2022_064:** En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 20.06.2022

Spesielle forhold interregionalt fagdirektørmøte bør være kjent med

Ingen spesielle forhold.

Prosess

Saken er oversendt fra Bestillerforum til de regionale helseforetakene.

Vurdering

Ikke aktuelt.

Omdømme

Saken bør ikke påvirke omdømme

Forslag til konklusjon:

Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:

- A. *ID2023_102 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel eller Janus Kinase (JAK)-hemmere*
- B. *ID2022_064 Alglukosidase alfa (Myozyme) som langsiktig enzymerstatningsterapi, hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre, med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel).*
- C. Legemidlene skal ikke benyttes til de aktuelle indikasjonene
- D. De regionale fagdirektørene åpner for at det fortsatt kan innvilges enkeltpasientunntak for pasienter med den infantile formen av Pompes sykdom (ID2024_067).

E. Beslutningene legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningene oversendes Nye metoder

Vedlegg:

1. Notat av 11.10.2024 fra Sykehusinnkjøp HF (Saksnummer 177-24).
2. Notat av 11.10.2024 fra sekretariatet for Nye metoder (Saksnummer 156-24).



Møtedato: 20.01.2025

Vår ref.:
25/00029

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

Sak 018 - 2025 Eventuelt