



Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 18.03.2024

Kl.: 08.00 – 10:00

Sted: Grev Wedels plass 5, 7. etg. HSØ sine lokaler / Teams



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

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

Deres ref.

Vår ref.:
24/00004

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

Sted/Dato:
Oslo, 08. mars 2024

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 18. mars 2024 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 18. mars 2024 klokka 08:00 – 10:00
Møtested: Grev Wedels plass 5, 7. etg. HSØ sine lokaler / Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 023–2024 Godkjenning av innkalling og saksliste

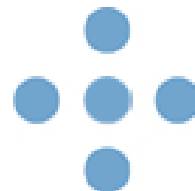
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 18. mars 2024.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 023-2024	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 024-2024	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 12. februar 2024
Sak 025-2024	ID2020_035 Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab til voksne pasienter med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituksimab)
Sak 026-2024	ID2023_082 Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel for behandling av voksne med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling
Sak 027-2024	ID2021_045 Vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket
Sak 028-2024	ID2020_041 Bulevirtid (Hepcludex) til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum)
Sak 029-2024	ID2022_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling
Sak 030-2024	ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN)
Sak 031-2024	ID2023_103 Natalizumab som brobehandling for pasienter med multippel sklerose som skal starte eller skifte behandling med CD-20 antistoffer
Sak 032-2024	ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli
Sak 033-2024	ID2023_106 Krisantaspase (Enrylase) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt

	lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase
Sak 034-2024	ID2021_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel)
Sak 035-2024	ID2023_085 Normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliserende polynevropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIg)
Sak 036-2024	ID2023_039 Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0-18 år) ved: <ul style="list-style-type: none"> • Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon • Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l.
Sak 037-2024	ID2023_072 Momelotinib (Omjjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmerne, eller har blitt behandlet med ruxolitinib.
Sak 038-2024	ID2023_105 Atezolizumab (Tecentriq) - subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner der det i dag brukes intravenøs formulering
Sak 039-2024	ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling - ny pris
Sak 040-2024	ID2023_058 Lebrikizumab (Ebglyss) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling- ny pris
Sak 041-2024	ID2019_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggshandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder-ny vurdering
Sak 042-2024	Orienteringssak
Sak 043-2024	Referatsaker
Sak 044-2024	Eventuelt

Oslo, 08. mars 2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 024- 2024 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 12. februar 2024

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 12. februar 2024 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 12. februar 2024 godkjennes.

Oslo, 08. mars 2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

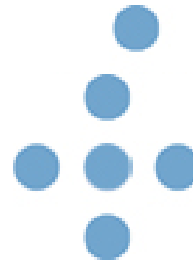
Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 12. februar 2024.

Protokoll - (godkjent)

Vår ref.:
24/00004

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

Sted/Dato:
Oslo, 18.03.2024



Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	12. februar 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
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
<i>Observatører:</i>	
Olav V. Slåttebrekk	assisterende helsedirektør
Arne Vassbotn	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
<i>Sekretariatet:</i>	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for nye metoder
Michael Vester	spesialrådgiver, Sekretariatet for nye metoder
Nina Olkvam	kommunikasjonsrådgiver, Helse Sør-Øst RHF
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Bjørn Egil Vikse	fagdirektør, Helse Vest RHF
Ulrich Spreng	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Björn Gustafsson	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Direktoratet for medisinske produkter
Kjetil Telle	områdedirektør, Folkehelseinstituttet
Anne Marthe Ringerud	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Karianne Johansen	spesialrådgiver, Helse Sør-Øst RHF

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
--------------	---

Sak 012-2024 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 013-2024 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 22. januar 2024

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. januar 2024 godkjennes.

Sak 014-2024 ID2023_004 Mupirocin nesesalve som forebyggende behandling av postoperative infeksjoner ved protesekirurgi i knær og hofter

Beslutning:

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

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

1. Mupirocin nesesalve innføres ikke som rutine for infeksjonsprofylakse ved ortopedisk protesekirurgi.
2. Kunnskapsgrunnlaget er svært begrenset, og det er derfor ikke mulig å trekke sikre konklusjoner om nytten på postoperative infeksjoner eller risiko for resistensutvikling ved bruk av mupirocin nesesalve som generell infeksjonsprofylakse ved protesekirurgi.

Sak 015-2024 ID2019_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder

Beslutning:

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

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

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

1. Fenfluramin (Fintepla) innføres ikke til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.
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.

Sak 016-2024 ID2022_025 Maribavir (Livtency) til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT)

Beslutning:

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

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

1. Maribavir (Livtency) innføres til behandling av cytomegalovirus (CMV)-infeksjon og/eller -sykdom som er refraktær (med eller uten resistens) mot én eller flere tidligere behandlinger, inkludert ganciklovir, valganciklovir, cidofovir eller foskarnet hos voksne pasienter som har gjennomgått hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) eller organtransplantasjon (SOT).
2. Dersom behandlingen skal gis på sykehus bør rimeligere alternativ vurderes, fordi dette legemidlet er mer kostbart enn alternative legemidler som gis på sykehus.

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 15.03.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 017-2024 ID2021_104 Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos liposomal) til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) - ny pris

Beslutning:

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

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

1. Cytarabin/daunorubicin (Vyxeos liposomal) innføres til behandling av voksne med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).
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 15.03.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 018-2024 ID2022_113 Teklistamab (Tecvayli) til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling - ny pris

Beslutning:

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

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

1. Teklistamab (Tecvayli) innføres ikke til behandling av voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling
2. Det er 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. Det er tatt hensyn til redusert dosering i henhold til oppdatert preparatomtale.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 019-2024 ID2023_055 Nivolumab (Opdivo) som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC

Beslutning:

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

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

1. Nivolumab (Opdivo) innføres som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC.
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 020-2024 ID2022_071 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter hvor tumorer har PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %

Beslutning:

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

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

1. Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi innføres til neoadjuvant behandling av operabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall hos voksne pasienter hvor tumorer har PD-L1-ekspresjon ≥ 1 %.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Sak 021-2024 Nye metoder – årsoppsummering 2023

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder godkjenner *Nye metoder - årsoppsummering 2023*. Oversikten over tidsbruken for legemidler i 2023 i de ulike fasene fordelt på aktørene som er involvert tas til orientering.

Sak 022-2024 Eventuelt

Det var ingen saker under eventuelt.

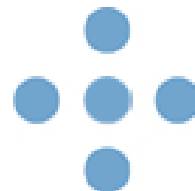
Oslo 18. mars 2024

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Marit Lind
Helse Nord RHF



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 025 - 2024 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)

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_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).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab innføres ikke til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituximab).
2. Det er tilbudt en pris som ikke står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat 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).

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

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)

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 (DMP) og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab ikke innføres til voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som i dag er egnet for å motta behandling med FCR (fludarabin, syklofosamid og rituximab).

Det er tilbudt en pris som ikke 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 ny indikasjon for et allerede innført legemiddel. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser for 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), i henhold til godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra Janssen-Cilag.

I DMPs analyser ligger ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi til grunn siden det ikke er ventet at et tillegg av rituksimab eller et annet anti-CD20 stoff vil gi mereffekt.

DMP har vurdert totalpopulasjonen som er omfattet av bestillingen og utført en tilleggsanalyse av en subgruppe pasienter med umutert IGHV (*immunoglobulin heavy-chain variable region*)-gen som er forventet å ha bedre nytte av metoden og høyere alvorlighet. Pasienter med 17p(del)/TP53 mutasjon var utelatt fra analysene. Disse pasientene var ekskludert fra den kliniske studien og BTK (*Brutons tyrosinkinase*)-hemmere er allerede tilgjengelig for denne pasientgruppen. Pasientantallet som er benyttet i budsjettberegningene utelukker også pasienter med 11q delesjon, da disse pasientene allerede har tilgang til behandling med en signalveishemmer i førstelinje.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Ibrutinib (Imbruvica) er innført:

- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:
 - har fått minst én behandling tidligere, eller
 - førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet [ID2013_030](#) (14.12.2015, Sak 62-2015)

Ibrutinib (Imbruvica) er ikke innført:

- Som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon. [ID2020_033](#). (22.05.2023, Sak 068-2023)
- Kombinasjonsbehandling med rituksimab for Waldenstrøms makroglobulinemi. [ID2019_016](#) (22.05.2023, Sak 068-2023)
- Monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til behandling av eldre, svakere pasienter uten 17p-delesjon/TP53-mutasjon, med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL). [ID2016_002](#) (22.05.2023, Sak 068-2023)
- Som monoterapi til behandling av Waldenstrøms makroglobulinemi. [ID2015_010](#): (22.05.2023, Sak 068-2023)
- Til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL). [ID2014_001](#) (22.05.2023, Sak 068-2023)

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

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 til den ukontrollerte veksten av maligne B-lymfocytter, fortreges 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 diagnostidspunktet for KLL er ca. 72 år.

Alvorlighet og prognosetap

DMP har beregnet at KLL for populasjonen behandlet med FCR har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 4,3 QALYs for totalpopulasjonen og 6,5 QALYs for subgruppen med umutert IGHV-gen.

Pasientgrunnlag i Norge

Medisinske fagekspertene antar at om lag 40 pasienter vil være aktuelle for behandling med ibrutinib i henhold til denne bestillingen (totalpopulasjonen), hvorav ca. 25 pasienter har umutert IGHV-gen og ca. 15 vil ha mutert IGHV-gen

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

De fleste pasientene med KLL er ikke behandlingstrengende ved diagnosetidspunktet. Pasienter som omfattes av denne metodevurderingen er de som kvalifiserer til behandling med FCR og defineres slik i [Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer](#), sist oppdatert 21. desember 2023. Ved valg av behandling skal IGHV-mutasjonsstatus og del(17p)/TP53-mutasjon status legges til grunn og dessuten pasientrelaterte faktorer som komedikasjon, komorbiditet, pasientens preferanser, tilgang på medikamenter og pasientens evne til å gjennomføre behandling som planlagt.

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.

Yngre (<65–70 år) pasienter i god form og uten vesentlig komorbiditet som har behandlingstrengende umutert KLL bør behandles med ibrutinib, men inntil det foreligger en beslutning hos Beslutningsforum som gir åpning for slik behandling er FCR behandlingsvalget.

Behandling med aktuelt legemiddel.

Ibrutinib er en hemmer av Brutons tyrosinkinase (BTK) og virker ved å hemme enzymaktiviteten til BTK som er et viktig signalmolekyl i BCR-signalveien. Ibrutinib er vist å ha hemmende effekt på blant annet proliferasjon og overlevelse av maligne B-celler. I dag behandles pasienter med del(17p)/TP53-mutasjon og/eller 11q delesjon med ibrutinib i førstelinje. Yngre pasienter uten en slik genetisk variant og uten vesentlig komorbiditeter behandles med FCR. FCR ansees som den aktuelle komparatoren for denne indikasjonen, det forventes at FCR som førstelinjebehandling vil fortrenge hvis ibrutinib besluttet tatt i bruk for disse pasientene

Aktuell indikasjon

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

Hele indikasjonen omfatter også ibrutinib (Imbruvica) kombinert med venetoklaks, som er en annen bestilling som er til metodevurdering:

- [ID2022_067](#) ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks er indisert til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Andre godkjente indikasjoner

Ibrutinib (Imbruvica) er også godkjent:

- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).
- som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne pasienter med KLL som har fått minst én tidligere behandling.
- som monoterapi til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller som førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.
- i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med WM.

Virkningsmekanisme

Ibrutinib (Imbruvica) 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.

Dosering

420 mg daglig (oral administrering) frem mot sykdomsprogresjon eller til pasienten ikke lenger tolererer ibrutinib (Imbruvica).

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for ibrutinib (Imbruvica)

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av ibrutinib (Imbruvica) (kombinert med anti-CD20 antistoffet rituksimab) sammenlignet med FCR er dokumentert i den åpne, randomiserte, fase III-studien (EGOG1912). Studien inkluderte 529 tidligere ubehandlet pasienter med KLL, 70 år eller yngre uten 17p (del)/TP53 mutasjon.

Resultatene fra studiens siste datakutt (9. august 2021) viser at:

- Ibrutinib (Imbruvica) forlenger tiden pasientene er progresjonsfrie med fem-års rater på henholdsvis 78 % og 51 % for pasienter behandlet med ibrutinib (Imbruvica) og FCR (hasardratio, HR=0,37, 95 % konfidensintervall, KI: 0,27-0,51)
- I subgruppen med umutert IGHV-gen ble det vist en større forskjell, med progresjonsfrie femårs-rater på 75 % sammenlignet med 33 % (HR=0,27, 95 % KI: 0,18-0,41).
- Det var 6 % pasienter som fikk ibrutinib (Imbruvica) som døde, sammenlignet med 10 % av pasientene behandlet med FCR.
- HR for OS var 0,47 (95 %CI 0,25-0,89)) i ITT-populasjonen (statistisk signifikant) og 0,35 (95 % 0,15-0,80) i subgruppen med umutert IGHV-gen (deskriptiv analyse).

I studien fikk pasientene i intervensjonsarmen ibrutinib (Imbruvica) *kombinert* med rituksimab.

Helseøkonomi

I den innsendte modellen er det antatt at pasientene får ibrutinib (Imbruvica) som *monoterapi* siden det ikke er ventet at et tillegg av rituksimab eller et annet anti-CD20 antistoff vil gi mereffekt. Dette er støttet av litteratur og norske medisinske fagekspert.

- I DMPs hovedanalyse er Weibull brukt for å fremskrive PFS, til sammenligning med Gompertz, som ble brukt i Janssen sin grunnanalyse i både totalpopulasjonen og subgruppen med umutert IGHV-gen. Weibull fører til at pasientene er lengre progresjonsfrie i begge behandlingsarmer, og gir en større mereffekt av behandling med ibrutinib sammenlignet med FCR. Likevel fører denne endringen til en økning i IKER fordi det genererer økte kostnader knyttet til legemiddelbehandling med ibrutinib (Imbruvica).
- DMP har også endret på modelleringen av OS fra Janssen sin grunnanalyse med avhengig Gompertz. Framskrivning med uavhengig Weibull passer best observerte data og samsvarer med innspill fra en medisinsk fagekspert som har gitt innspill om at ibrutinib (Imbruvica) (etterfulgt BR) ikke vil gi meroverlevelse over tid sammenlignet med FCR (etterfulgt signalveishegger). Denne endringen øker den modellerte overlevelsen i begge armer, men reduserer inkrementelle leveår som øker IKER betydelig.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med ibrutinib (Imbruvica) i gjennomsnitt får 1,04 flere kvalitetsjusterte leveår (QALYs) sammenlignet med pasienter som behandles med FCR. I tilleggsanalysen av subgruppen med umutert IGHV-gen er det estimert i snitt 1,46 flere QALYs av behandling med ibrutinib (Imbruvica) sammenlignet med FCR.

Pasienter som ble behandlet med FCR i ECOG1912 studien hadde en høyere frekvens av bivirkninger av grad 3-5 enn pasienter behandlet med ibrutinib (Imbruvica) (kombinert med rituksimab). Bivirkninger har liten innvirkning på resultatet fra modellen.

Populasjon:

Ved DMPs hovedanalyse er populasjonen voksne, yngre (≤ 70 år) pasienter med tidligere ubehandlet KLL som er egnet for FCR behandling. I DMPs tilleggsanalyse er populasjonen en undergruppe med umutert IGHV-gen. Sistnevnte er populasjonen Janssen ønsker at skal bli vurdert. Pasienter med 17p(del) var ekskludert i ECOG1912 studien og har allerede tilbud om behandling med BTK-hemmer i førstelinje, disse pasientene er ikke inkludert i analysen.

DMPs hovedanalyse

Resultatene fra DMPs hovedanalyse på totalpopulasjonen er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	5 389 829	2 470 372	2 919 457
Totale QALYs	10,52	9,49	1,04
Totale leveår	14,16	13,02	1,15
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 821 166		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	2 542 065		

DMPs tilleggsanalyse

Resultatene fra DMPs tilleggsanalyse av subgruppen med umutert IGHV-gen er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Ibrutinib	FCR	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 945 842	2 529 265	2 416 577
Totale QALYs	9,77	8,31	1,46
Totale leveår	13,22	11,43	1,79
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 656 806		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	1 353 101		

Resultatene viser at merkostnad for ibrutinib (Imbruvica) sammenliknet med FCR, basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er:

Totalpopulasjonen

- 2,8 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 2,5 millioner NOK per vunnet leveår

Subgruppen med umutert IGHV-gen

- 1,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 1,4 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har vurdert usikkerhet

Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med ritkusimab (heretter kun omtalt som ibrutinib) er sammenlignet direkte med relevant komparator, FCR, i den randomiserte kliniske studien ECOG1912. DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom ibrutinib (Imbruvica) og FCR i studieperioden på 6 år. Selv om studien har relativt lang oppfølgingstid, anses dataene å være umodne siden median OS og PFS ikke ble nådd. Dette øker usikkerheten i ekstrapolering av behandlingsvarighet, PFS og OS. Særlig ved OS, hvor kun 6 % og 10 % av hendelse oppstod i henholdsvis ibrutinib- og FCR-armen, er det usikkerhet i ekstrapoleringen av OS. Et alternativt mulig scenario som endrer på framskrivningen av OS fra Weibull til loglogistisk øker IKER med omtrent 150 000 NOK.

I ECOG1912 studien var det ikke en jevn fordeling av IGHV-mutasjonsstatus mellom behandlingsarmene. Henholdsvis 59 % og 40 % av pasientene i ibrutinib- og FCR-armen hadde bekreftet umutert IGHV-gen i totalpopulasjonen. Siden det mangler målinger av IGHV-

mutasjonsstatus hos ca. ¼ av pasientene er det usikkert hvordan den reelle fordelingen er mellom behandlingsarmene. Det kan bety at færre pasienter hadde mutasjonsstatusen med dårligere prognoser i komparatorarmen som kan ha ført til at relativ effekt er underestimert og IKER for totalpopulasjonen kan være lavere enn beregnet, men dette er usikkert.

Samtidig er det andre usikkerhetsmomenter som drar i andre retninger. Hos subgruppen med umutert IGHV-gen har alle pasientene den samme IGHV-mutasjonsstatusen, men i denne gruppen var det ikke en jevn fordeling av TP53-status eller 11q-delesjon. Henholdsvis [REDACTED] av pasientene i ibrutinib- og FCR-armen hadde mutert TP53 i subgruppen med umutert IGHV-gen og henholdsvis [REDACTED] hadde 11q-delesjon. Det er uvisst hvordan dette påvirker relativ effekt og IKER for subgruppen med umutert IGHV-gen.

Usikkerheten knyttet til modelleringen av PFS på førstelinjebehandling (PFS1) er ikke like stor som usikkerheten knyttet til PFS på andrelinjebehandling (PFS2), som er basert på data fra eksterne studier. Endringer i effektparameteren for PFS2 gir ikke store utslag på IKER, men introduksjonen av PFS2 som en fjerde helsetilstand fører til en ulogisk pasientflyt i modellen. Dette fordi pasientene som mottar ibrutinib (Imbruvica) mottar dårligere behandling i helsetilstanden PFS2 enn i FCR armen, og deretter forblir lengre i den dårligste helsetilstanden, BSC. Dette er i disfavør av ibrutinib (Imbruvica) siden BSC er tillagt mer helsetap og flere kostnader enn de to andre helsetilstandene i modellen, PFS1 og PFS2. I tillegg er modellen ikke tilstrekkelig transparent, som fører til usikkerhet i resultatene av analysen. Vi vet ikke hvilken retning denne usikkerheten vil ha på IKER.

Janssen har ikke identifisert data på helserelatert livskvalitet hos pasienter med KLL som har progrediert. Derfor har de anvendt en vignettestudie basert på den generelle befolkningen i Storbritannia sin oppfatning av KLL for å beregne livskvaliteten ved helsetilstandene PFS2 og BSC 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. DMP 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 PFS1 og PFS2 store utslag på IKER. Vi vet ikke hvilken retning usikkerheten knyttet til helserelatert livskvalitet drar IKER.

Janssen har ikke levert dokumentasjon på hva slags påfølgende behandling pasientene fikk i ECOG1912 etter studiebehandlingen med ibrutinib (Imbruvica) eller FCR. Dette gjør at vi ikke vet hva slags type behandling som henger sammen med den rapporterte effekten i studien (intern validitet). I DMPs hovedanalyse er det tillagt hva slags behandling det er ventet at pasientene får i klinisk praksis (ekstern validitet) i henhold til dagens behandlingsretningslinjer. Dette er kjemoterapi med bendamustin og rituksimab (BR) etter ibrutinib (Imbruvica) og signalveishemmer (65 % venetoklaks og 35 % zanubrutinib) etter FCR.

En medisinsk fagekspert DMP har kontaktet anslår at de fleste pasientene mottar venetoklaks ved progresjon på behandling med ibrutinib (Imbruvica). Det påpekes imidlertid at dette ikke er i tråd med beslutningen fra Beslutningsforum om at venetoklaks (i kombinasjon med rituksimab) ikke skal benyttes i sekvens etter behandling med en signalveishemmer, se beslutning for [ID2018_017](#) og [ID2019_096](#). Alternative scenarier som endrer på behandling etter ibrutinib (Imbruvica) fra BR til venetoklaks og bedrer effekt av påfølgende behandling knyttet til PFS2, eller PFS2 og OS endrer IKER fra +115 000 NOK til -20 000 NOK. Merk at disse scenariene både antar en bedre effekt ved påfølgende behandling som øker nytten og økte kostnader ved behandling med venetoklaks.

DMP har i denne saken presentert en hovedanalyse på totalpopulasjonen fra ECOG1912 og en tilleggsanalyse på subgruppen med umutert IGHV-gen. Medisinske fagekspert mener at subgruppen med umutert IGHV-gen er mest aktuell å behandle med ibrutinib (Imbruvica) fordi disse pasientene responderer dårligere på dagens behandling med FCR enn pasienter med mutert IGHV-gen. I ECOG1912 viste subgruppen med umutert IGHV-gen bedre resultater enn

totalpopulasjonen på både PFS og OS. Resultater basert på denne subgruppen er imidlertid usikre fordi analysene er post hoc og det manglet IGHV mutasjonsstatus for 25 % av pasientene som ble inkludert. Dette har bidratt til ubalanse i pasientkarakteristikker mellom behandlingsarmene i subgruppen med umutert IGHV som ikke kan forklares som normal variasjon.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Janssen-Cilag har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Ibrutinib Imbruvica er omfattet av onkologianbudet (2307) for blod- og lymfekreft, der ibrutinib (Imbruvica) antas å være sammenlignbar med hensyn til effekt og sikkerhet med de andre BTK hemmerne acalabrutinib (Calquence) og zanubrutinib (Brukinsa). Dette gjelder både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling med et antiCD20 antistoff.

Budsjettkonsekvenser

Medisinske fagekspertene anslår at om lag 45 pasienter vil være aktuelle for behandling med ibrutinib (Imbruvica) i henhold til denne bestillingen (totalpopulasjonen), hvorav ca. 25 pasienter har umutert IGHV-gen. DMP har beregnet budsjettkonsekvensene dersom behandling med ibrutinib (Imbruvica) innføres i førstelinje både for totalpopulasjonen og for pasienter med umutert IGHV-gen. DMP har i tillegg gjort budsjettberegninger som tar hensyn til påfølgende behandling.

DMP har beregnet APT til 4,3 og 6,5 QALY for henholdsvis totalpopulasjonen og pasienter med umutert IGHV-gen. De helseøkonomiske analysene viser at kostnad per QALY for behandling med ibrutinib (Imbruvica) sammenlignet med kombinasjonsbehandling med FCR [REDACTED] det som anses å være kostnadseffektiv behandling. Dette gjelder både for analysene av totalpopulasjonen og for analysene av subgruppen med pasienter som har umutert IGHV-gen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ibrutinib (Imbruvica) blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for aktuell indikasjon.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Innført med begrensning, august 2023. «*Imbruvica är godkänt för användning som ensam behandling eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax hos vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL. Imbruvica som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab är också godkänt för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.*»

Begrensning: «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 4) för patienter med MCL som inte svarar tillfredsställande på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi.»

Lenke: [Imbruvica ingår i högkostnadsskyddet med begränsning för ytterligare en patientgrupp - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV](#)

- Danmark: Ikke innført, november 2020 «*Virksomheden har trukket sin ansøgning, og Medicinrådet ønsker ikke at fortsætte vurderingen af egen drift. Derfor er sagsbehandlingen afbrudt.*»

Lenke: [Ibrutinib \(Imbruvica\) i kombination med rituximab - ansøgning trukket tilbage 23.12.2020 \(medicinraadet.dk\)](#)

- Skottland (SMC): Ikke innført, november 2019. «Indication under review: In combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this setting. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.»
Lenke: [ibrutinib \(Imbruvica\) \(scottishmedicines.org.uk\)](https://www.scottishmedicines.org.uk)
- England (NICE/NHS): Ikke innført, mai 2021. «NICE is unable to make a recommendation on ibrutinib (Imbruvica) with rituximab for untreated chronic lymphocytic leukaemia because Janssen did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.»
Lenke: [Overview | Ibrutinib with rituximab for untreated chronic lymphocytic leukaemia \(terminated appraisal\) | Guidance | NICE](#)

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

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

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

Oslo, 26.02.2024

Sak til beslutning: 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).

Herved oversendes en sak til beslutning: *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).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering fra Direktoratet for medisinske produkter og prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.02.2024 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2020_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)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	30.04.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.09.2021 oppdatert 21.11.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	28.02.2020
Dokumentasjon bestilt av DMP	22.06.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos DMP	26.04.2023
Rapport ferdigstilt fra DMP	15.01.2024
Saksbehandlingstid hos DMP	168 dager. Dette inkluderer 9 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	15.11.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.12.2024
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	07.02.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	14.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	92 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 63 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	19.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 14. februar 2024

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)

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 15.01.2024, samt godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag, og er i henhold til følgende bestilling i Bestillerforum 20.11.2022: «*En hurtig metodevurdering (løp C) med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet for 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). En separat subgruppeanalyse for pasienter med umutert IGHV kan leveres som en del av dokumentasjonspakken til oppdraget.*»

I metodevurderingen skriver Legemiddelverket at behandling med ibrutinib som monoterapi ligger til grunn for analysene, siden det ikke er ventet at et tillegg av rituksimab eller et annet anti-CD20 stoff vil gi mereffekt.

Imbruvica er en Brutons tyrosinkinase (BTK) hemmer og har følgende godkjente indikasjoner:

- Som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom (MCL).
- Som monoterapi eller i kombinasjon med rituksimab eller obinutuzumab eller venetoklaks til behandling av voksne med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
- Som monoterapi eller i kombinasjon med bendamustin og rituksimab (BR) til behandling av voksne med KLL som har fått minst én tidligere behandling.



- Som monoterapi til behandling av voksne med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller til førstelinjebehandling hos pasienter som ikke er egnet for kjemoimmunterapi.
- I kombinasjon med rituksimab til behandling av voksne med WM.

Imbruvica er innført i spesialisthelsetjenesten med følgende beslutningsordlyd:

Beslutningsforum 14.12.2015, ID2013_030:

1. Ibrutinib (Imbruvica) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:
 - har fått minst én behandling tidligere, eller
 - førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens fremforhandlede prisnivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.
2. Fremtidige indikasjoner er ikke omfattet av denne beslutningen, og det må gjøres nye kostnadsvurderinger for nye indikasjoner. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris skal gjelde for alle indikasjoner.
3. Pasienter som starter behandling med ibrutinib (Imbruvica) eller idelalisib (Zydelig) i kombinasjon med rituksimab for kronisk lymfatisk leukemi (KLL) behandles med det av disse to alternativer som samlet sett gir lavest behandlingstkostnad.

I etterkant av denne beslutningen har Imbruvica vært vurdert i nye metoder ved en rekke anledninger, men blitt besluttet ikke innført hovedsakelig på grunn av for høy pris. Følgende beslutninger foreligger:

Beslutningsforum 22.05.2023, ID2020_033:

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi eller i kombinasjon med anti-CD20-antistoff til førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Beslutningsforum 22.05.2023, ID2019_016:

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke i kombinasjon med rituksimab til behandling av Waldenströms makroglobulinemi
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Beslutningsforum 22.05.2023, ID2016_002:

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



2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Beslutningsforum 22.05.2023, ID2015_010:

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke som monoterapi til behandling av Waldenströms makroglobulinemi
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Beslutningsforum 22.05.2023, ID2014_001:

1. Ibrutinib (Imbruvica) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom
2. Betingelsene i nytt pristilbud aksepteres ikke.
3. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til den dokumenterte kliniske nytten hos en eller flere av disse aktuelle pasientgruppene.
4. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Imbruvica er omfattet av onkologianbudet (2307) for blod- og lymfekreft, der ibrutinib (Imbruvica) antas å være sammenlignbar med hensyn til effekt og sikkerhet med de andre BTK hemmerne acalabrutinib (Calquence) og zanubrutinib (Brukinsa). Dette gjelder både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling med et antiCD20 antistoff.

Pristilbud

Janssen-Cilag har 07.02.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

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

[Redacted]
[Redacted] Med tilbudt RHF-AUP tilsvarer dette en årskostnad på [Redacted] og 764 640 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet ut fra en dosering på 420 mg ibrutinib daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Imbruvica er om lag [Redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet kostnadseffektiviteten av behandling med ibrutinib i monoterapi sammenlignet med kombinasjonsbehandling med fludarabin, syklofosamid og rituksimab (FCR) for to pasientpopulasjoner. Den ene gruppen omfatter totalpopulasjonen og den andre en subgruppe av



pasienter med umutert IGHV-gen. Subgruppen av pasienter med umutert IGHV-gen er assosiert med en dårligere prognose enn totalpopulasjonen, og forventes også å ha større nytte av behandling med ibrutinib. Kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY), samt absolutt prognosetap (APT), i de to pasientpopulasjonene er vist under.

Kostnad per QALY for ibrutinib vs FCR i totalpopulasjonen:

Pris	Merkostnad per vunnet QALY
Maks AUP uten mva.	Ca. 2,7 millioner NOK/QALY
Avtalepris mottatt 07.02.2024 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet APT til 4,3 QALY for totalpopulasjonen.

Kostnad per QALY for ibrutinib vs FCR i for pasienter med umutert IGHV-gen:

Pris	Merkostnad per vunnet QALY
Maks AUP uten mva.	Ca. 1,6 millioner NOK/QALY
Avtalepris mottatt 07.02.2024 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet APT til 6,5 QALY for pasienter med umutert IGHV-gen.

Budsjettkonsekvenser

Medisinske fagekspertene anslår at om lag 45 pasienter vil være aktuelle for behandling med ibrutinib i henhold til denne bestillingen (totalpopulasjonen), hvorav ca. 25 pasienter har umutert IGHV-gen.

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvensene dersom behandling med ibrutinib innføres i førstelinje både for totalpopulasjonen og for pasienter med umutert IGHV-gen. Legemiddelverket har i tillegg gjort budsjettberegninger som tar hensyn til påfølgende behandling¹.

Legemiddelverkets budsjettberegninger er vist i tabellene under.

Pris	Budsjettkonsekvenser – Total populasjon
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 111,9 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.02.2024 inkl. mva.	
Maks AUP inkl. mva.*	Ca. 74,3 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.02.2024 inkl. mva.*	

*inkluderer beregninger med påfølgende behandling

Pris	Budsjettkonsekvenser – Subgruppe med umutert IGHV-gen
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 69,9 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.02.2024 inkl. mva.	
Maks AUP inkl. mva.*	Ca. 46,4 millioner NOK
Avtalepris mottatt 07.02.2024 inkl. mva.*	

*inkluderer beregninger med påfølgende behandling

¹ I disse beregningene antas det at påfølgende behandling etter ibrutinib er behandling med bendamustin og rituskimab (BR), og at påfølgende behandling etter FCR er ventoklaks eller akalabrutinib.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Imbruvica blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for aktuell indikasjon.

Informasjon om refusjon av ibrutinib (Imbruvica) i andre land

Sverige: Innført med begrensning, august 2023.

«Imbruvica är godkänt för användning som ensam behandling eller i kombination med rituximab eller obinutuzumab eller venetoklax hos vuxna patienter med tidigare obehandlad KLL. Imbruvica som monoterapi eller i kombination med bendamustin och rituximab är också godkänt för behandling av vuxna patienter med KLL som har fått minst en tidigare behandling.»

Begrensning: «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 4) för patienter med MCL som inte svarar tillfredsstillende på rituximab-baserade cytostatikakombinationer eller av andra skäl inte bedöms vara lämpliga för behandling med kemoimmunoterapi.»

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: Ikke innført, november 2020

«Virksomheden har trukket sin ansøgning, og Medicinrådet ønsker ikke at fortsætte vurderingen af egen drift. Derfor er sagsbehandlingen afbrudt.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/tilbagetrukket/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i-l/ibrutinib-imbruvica-i-kombination-med-rituximab-ansogning-trukket-tilbage-23-12-2020>

Skottland (SMC): Ikke innført, november 2019.

«Indication under review: In combination with obinutuzumab for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia. The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this setting. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.»

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ibrutinib-imbruvica-nonsub-smc2244/>

England (NICE/NHS): Ikke innført, mai 2021.

«NICE is unable to make a recommendation on ibrutinib (Imbruvica) with rituximab for untreated chronic lymphocytic leukaemia because Janssen did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta703>



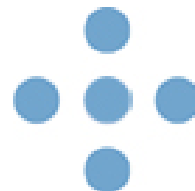
Oppsummering

De helseøkonomiske analysene viser at kostnad per QALY for behandling med Imbruvica sammenlignet med kombinasjonsbehandling med FCR [REDACTED] det som anses å være kostnadseffektiv behandling. Dette gjelder både for analysene av totalpopulasjonen og for analysene av subgruppen med pasienter som har umutert IGHV-gen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	15.11.2023	Endelig metodevurdering mottatt 16.01.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.12.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	07.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	92 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 63 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 026 - 2024 ID2023_082 Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_082 Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel innføres for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.04.2024.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2023_082 Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling.*

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_082 Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient) /MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel innføres for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.04.2024.

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 (Sak 143-2023) der det ble besluttet en forenklet ordning for innføring av PD-(L)1 legemidler. GSK, leverandør av dostarlimab (Jemperli), er registrert innmeldt i ordningen 01.02.2024.

I henhold til avtalen vil følgende bestilling i Nye metoder kunne forenkles:

- *ID2023_082* Dostarlimab (Jemperli) – i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel for behandling av voksne med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling

Bestillerforum endret 12.02.2024 oppdraget om metodevurdering for ID2023_082 til å kun omfatte prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen.

Jemperli er tidligere innført til følgende indikasjon:

- [ID2020_086](#) *Monoterapi for behandling voksne med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H endometriekreft som har utviklet seg under eller etter tidligere behandling med et platinaholdig regime. (Sak 003-2023).*

I hht. ordningen, innføres legemiddelet til aktuell indikasjon uten forutgående metodevurdering dersom årskostnader (legemiddelutgifter) for behandling med et nytt PD-(L)1 legemiddel/til ny indikasjon for PD-(L)1 legemiddelet er lavere enn pristaket som er grunnlaget for beslutningen.

Aktuell godkjent indikasjon

Dostarlimab (Jemperli) er indisert i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient) / MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling.

Dosering

Den anbefalte dosen er 500 mg dostarlimab hver 3. uke i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel hver 3. uke i 6 sykluser, etterfulgt av 1000 mg dostarlimab som monoterapi hver 6. uke for alle påfølgende sykluser.

Administrasjon av dostarlimab (Jemperli) skal fortsette i henhold til den anbefalte planen frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller i et tidsrom på opptil 3 år.

Det henvises til godkjent preparatomtale for [dostarlimab](#) (Jemperli).

Om pristilbudet

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør GSK har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av dostarlimab (Jemperli) 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.

Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. I anmodningen fra GSK anslås det maksimalt 50 til 60 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med dostarlimab (Jemperli).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom dostarlimab (Jemperli) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra 15.04.2024, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen informasjon foreligger
- Danmark: Under vurdering. Medicinrådet har mottatt en anmodning om vurdering
- Skottland (SMC): Under vurdering
- England (NICE/NHS): Under vurdering

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 26.02.2024

Sak til beslutning: ID2023_082: Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel for behandling av voksne med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_082: Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel for behandling av voksne med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.02.2024 klarert at prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2023_082 Dostarlimab (Jemperli) – i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel for behandling av voksne med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	06.07.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	23.10.2023, oppdatert 12.02.2024
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	12.01.2024
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	NA
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	NA
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	NA
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a Endret oppdrag bestilt i Bestillerforum: 12.02.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.02.2024
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	01.02.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	4 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	19.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 16. februar 2024

ID2023_082: Dostarlimab (Jemperli) i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel for behandling av voksne med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient)/MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling

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.

GSK, leverandør av dostarlimab, er registrert innmeldt i ordningen 01.02.2024.

Bestillerforum endret 12.02.2024 oppdraget om metodevurdering for ID2023_082 til å kun omfatte prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen.

Godkjent indikasjon:

Jemperli er indisert i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel for behandling av voksne pasienter med primær fremskreden eller tilbakevendende dMMR (mismatch repair deficient) / MSI-H (microsatellite instability-high) endometriekreft (EC) og som er kandidater for systemisk behandling.

Ifølge SPC er anbefalt dosering av dostarlimab (Jemperli) 500 mg dostarlimab hver 3. uke i kombinasjon med karboplatin og paklitaxel hver 3. uke i 6 sykluser, etterfulgt av 1000 mg dostarlimab som monoterapi hver 6. uke for alle påfølgende sykluser. Administrering skal fortsette iht. anbefalt plan frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller i et tidsrom på opptil 3 år.

Dostarlimab er tidligere innført som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H endometriekreft som har utviklet seg under eller



etter tidligere behandling med et platinaholdig regime (ID2020_086), ved beslutning i Beslutningsforum datert 23.01.2023.

Pristilbud

GSK har 01.02.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
512485	Inf.kons. 500 mg hetteglass	92 318,20 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 604 610 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 500 mg dostarlimab ved i.v. infusjon hver 3. uke i kombinasjon med karboplatin og paklitaksel hver 3. uke i 6 sykluser, etterfulgt av 1000 mg dostarlimab som monoterapi hver 6. uke for alle påfølgende sykluser i henhold til SPC. Månedskostnaden for dostarlimab (Jemperli) er [redacted] med RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av dostarlimab (Jemperli) 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.

Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. I anmodningen fra GSK anslås det maksimalt 50 til 60 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med dostarlimab (Jemperli).

Dersom 60 pasienter blir behandlet årlig med dostarlimab (Jemperli) for aktuell indikasjon, innebærer dette årlige legemiddelutgifter på om lag [redacted] med RHF AUP. Med utgangspunkt i 3 års maksimal behandlingsvarighet, blir kumulative legemiddelutgifter fra det 3. året om lag [redacted] med RHF AUP. Ved beregning av legemiddelutgifter har Sykehusinnkjøp ikke hensyntatt besparte legemiddelutgifter for Dostarlimab (Jemperli) til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller fremskreden dMMR /MSI-H endometriekreft (2L).

Pris	Budsjettkonsekvenser (kun legemiddelkostnader)
Maks AUP inkl. mva	288 824 083 NOK
Tilbud 01.02.2024, RHF-AUP inkl. mva	[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom dostarlimab (Jemperli) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra 15.04.2024, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av dostarlimab (Jemperli) i andre land

Sverige: Ingen informasjon foreligger



Danmark: Under vurdering. Medicinrådet har mottatt en anmodning om vurdering¹

Skottland (SMC): Under vurdering²

England (NICE/NHS): Under vurdering³

Oppsummering

Dostarlimab (Jemperli) inngår i ordningen for forenklet innføring av PD-(L)1 legemidler. GSK har tilbudt en pris som medfører at årskostnadene for den aktuelle metoden ligger innenfor det forhåndsbestemte pristaket fastsatt av Beslutningsforum. Dersom dostarlimab (Jemperli) blir besluttet innført til aktuell indikasjon på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemiddelet forskrives til dette bruksområdet fra 15.04.2024.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

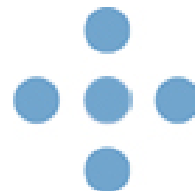
Lea Nga Tran
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Endret oppdrag bestilt i Bestillerforum: 12.02.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.02.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	01.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	4 dager	

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/dostarlimab-jemperli-livmoderkraeft>

² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dostarlimab-jemperli-full-smc2635/>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10850>



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 027 – 2024 ID2021_045 Vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket

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_045 Vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Vosoritid (Voxzogo) innføres ikke til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket.
2. Leverandøren har valgt en pris som er altfor høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_045 Vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket.

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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_045 Vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket

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.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at vosoritid (Voxogo) ikke innføres til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket.

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 i Nye metoder. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser for ID2021_045 vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket, i henhold til godkjent preparatomtale. Vurderingen har tatt utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av BioMarin.

Relativ effekt, sikkerhet og helseøkonomisk analyse er utredet i FINOSE-samarbeidet, se [egen rapport datert 21.09.2023](#). I FINOSE samarbeider DMP i Norge med tilsvarende myndigheter i Sverige (TLV) og Finland (Fimea) om å vurdere dokumentasjonen. FINOSE har fått hjelp fra medisinske fagekspertter i Norge og Sverige til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter på lang sikt. I tillegg har DMP laget en norsk del datert 02.11.2023.

Da metodevurderingen ble gjennomført, hadde vosoritid (Voxzogo) godkjent indikasjon for behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. Godkjent indikasjon er i ettertid utvidet til:

- *Voxzogo er indisert for behandling av akondroplasi hos pasienter som er 4 måneder og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing. Aldersutvidelsen ned til 4 måneder er ikke en del av ID2021_045.*

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Det er i denne saken mottatt flere innspill fra leverandøren og norsk interesseforening for kortvokste og fra firma, med vedlegg som er vurdert. Se vedlagte lenker til disse dokumentene.

- [Innspill 2 fra leverandør datert 02022024 \(PDF\)](#). (publisert 26.02.2024)
- [Innspill 1 fra leverandør datert 02022024 \(PDF\)](#) (publisert 26.02.2024)
- [Innspill fra leverandør \(PDF\)](#) (publisert 04.03.2022)
- [Innspill fra leverandør \(PDF\)](#) (publisert 10.03.2021)
- [Innspill fra interesseforening \(PDF\)](#) med [vedlegg/brev \(PDF\)](#) og [rapport fra Aquilo Consulting \(PDF\)](#) (datert 29.12.2023)
- [Innspill fra interesseforening ID2021 045 \(PDF\)](#) (skjema) med [vedlegg/brev \(PDF\)](#) (publisert 09.05.2022)
- [Innspill fra interesseforening \(PDF\)](#) (skjema) med [vedlegg/brev \(PDF\)](#) (publisert 20.04.2022)

I tillegg er det gitt svar på innspill fra leverandør og interesseforening fra Direktoratet for medisinske produkter.

- [Notat fra Direktoratet for medisinske produkter \(DMP\)\(PDF\)](#) (publisert 26.02.2024)

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Akondroplasi er en form for veksthemming som gir disproporsjonal kortvoksthet. Tilstanden skyldes en mutasjon i genet FGFR3 (Fibroblast Growth Factor Reseptor 3). Mutasjonen fører til hemming av benveksten. Voksen høyde er i gjennomsnitt om lag 132 cm hos menn og 124 cm hos kvinner. Akondroplasi medfører forsinket motorisk utvikling og økt risiko for medisinske komplikasjoner.

Norsk interesseforening for kortvokste (NiK) har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med akondroplasi, se Vedlegg 1 i metodevurderingen.

Alvorlighet og prognosetap

Personer med akondroplasi har omtrent normal forventet levetid, men lavere helserelatert livskvalitet enn den generelle befolkningen. De fleste med akondroplasi lever vanlige liv, men kortvokstheden og det å være synlig annerledes gir utfordringer i dagliglivet. Akondroplasi medfører også forsinket motorisk utvikling og økt risiko for medisinske komplikasjoner som foramen magnum stenose, søvnapné, gjentatte mellomørebetennelser og nedsatt hørsel, feilstillinger i ryggen (kyfose, lordose), hjulbeinhet (genu varum), spinal stenose, overvekt og tannstillingsfeil.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at akondroplasi for denne populasjonen behandlet med dagens støttebehandling (BSC) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALY.

Alder 7 år er antatt gjennomsnittsalder for aktuell pasientgruppe i dagens kliniske praksis (hovedanalyse), mens alder 2 år vil gjelde for en fremtidig pasientgruppe (scenarioanalyse). I tabell 6 i metodevurderingen er DMPs beregning av APT vist.

Tabell 6. Legemiddelverkets beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	Hovedanalyse	Scenarioanalyse
Alder	A	7	2
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	64,6	69,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	53,0	57,18
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	11,6	12,02

Pasientgrunnlag i Norge

Omtrent 2-3 barn blir født med akondroplasi hvert år i Norge, og det er antatt at det finnes mellom 120-130 personer med diagnosen. Vosoritid (Voxzogo) er til behandling av akondroplasi hos barn fra 2 år med ben som fortsatt vokser, og dette tilsvarer om lag 30 norske barn hvert år.

Behandling i norsk klinisk praksis

Dagens tilbud er støttebehandling (Best Supportive Care, BSC). Regelmessig medisinsk og tverrfaglig oppfølging er nødvendig gjennom hele livsløpet for å forebygge komplikasjoner og bidra til selvstendighet og god livskvalitet. Kirurgisk beinforlengelse blir utført hos om lag 1/3 av pasientene i Norge.

Behandlingen følger internasjonale retningslinjer og er oppsummert av [Sunnaas helseforetak](#) i Norge.

Behandling med aktuelt legemiddel

Vosoritid (Voxzogo) er et legemiddel til behandling av barn med akondroplasi. Det virker ved å stimulere benveksten. Vosoritid (Voxzogo) gis med sprøyte under huden hver dag. Behandlingen gis fra alder 2 år og så lenge barnet fortsatt vokser.

Aktuell indikasjon for metodevurderingen

Vosoritid (Voxzogo) er indisert for behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing.

Godkjent indikasjon

Voxzogo er indisert for behandling av akondroplasi hos pasienter som er 4 måneder og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing.

Virkningsmekanisme

Hos pasienter med akondroplasi er genet *FGFR3*, som regulerer benvekst, permanent «skrudd på». Dette hindrer normal benvekst, og gjør at bena i kroppen blir kortere enn normalt. Virkestoffet vosoritid er et modifisert C-type natriuretisk peptid (CNP). Vosoritid (Voxzogo) virker ved å binde seg til natriuretisk peptidreseptor-B (NPR-B), og hemmer dermed aktiviteten til *FGFR3*. Dette gjør at benvekst stimuleres.

Aktuell dosering

Vosoritid (Voxzogo) gis som en subkutan injeksjon én gang daglig. Den vanlige dosen er 15 µg/kg kroppsvekt. Det er viktig å starte behandling så tidlig som mulig. Behandlingen skal stoppes når det bekreftes at det ikke finnes ytterligere vekstpotensial, indikert av en veksthastighet på < 1,5 cm/år og lukking av epifysen. Behandling med vosoritid (Voxzogo) skal iverksettes og ledes av en lege som har de nødvendige kvalifikasjonene i behandling av vekstlidelser eller skjelettdysplasier.

Omsorgspersoner kan gi vosoritid (Voxzogo) injeksjoner etter å ha fått opplæring av helsepersonell.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene av vosoritid (Voxzogo) var reaksjoner ved injeksjonsstedet (85 %), oppkast (27 %) og lavt blodtrykk (13 %). For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for vosoritid (Voxzogo).

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen FINOSE har lagt til grunn	
Populasjon	Barn med akondroplasi som er 2 år og eldre og der epifysen ikke er lukket.
Intervensjon	Vosoritid
Komparator	BSC
Utfall	QALYs, leveår
Hovedkilde til effektdata	Studie 111-301: randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (100 år)

[FINOSE](#) har vurdert innsendt analyse fra BioMarin og forutsetninger for denne. Forutsetningene FINOSE har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til BioMarin, bortsett fra følgende (for mer detaljert informasjon henvises det til metodevurderingen):

- Helserelatert livskvalitet knyttet til høyde er endret
- Komplikasjoner er ekskludert
- Alder ved behandlingsstart er endret
- Alder ved behandlingsstopp er endret
- Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet er ekskludert
- Produksjonsvirkninger er ekskludert

Hovedanalysen til FINOSE er utført med svenske kostnader og diskonteringsrate i henhold til svenske retningslinjer. DMPs hovedanalyse legger til grunn de samme forutsetningene som FINOSE, men resultatene er basert på:

- Norsk pris for vosoritid (Voxzogo)
- Diskonteringsrate i henhold til norske retningslinjer
- Forlengelseskirurgi i tråd med norske data

Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, gitt foreliggende dokumentasjon, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for vosoritid (Voxzogo).

	Vosoritid	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	19 004 441	1 006 254	17 998 188
Totale QALYs	22,4	20,1	2,4
Totale leveår	28	28	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			7 559 170
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NA

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

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

DMPs vurdering av nytte

Det kliniske studieprogrammet viser at vosoritid (Voxzogo) øker veksten hos barn med akondroplasi. Modellering av vekst i den helseøkonomiske analysen er basert på effektresultater fra studie 111-301. Dette er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie som inkluderte 121 barn med akondroplasi i alderen 5 til <18 år. Resultatene viste en gjennomsnittlig forskjell i veksthastighet mellom vosoritid- og placebo-armen på 1,57 cm/år til fordel for vosoritid (Voxzogo) etter 52 uker med behandling (95% KI 1,22–1,93; tosidig $p < 0.0001$). Dette resultatet er brukt til å modellere en vedvarende effekt av vosoritid (Voxzogo) på høydevekst gjennom hele behandlingstiden. Resultater fra pågående langtidsstudier (4-årsdata fra studie 111-302 og 7,5-årsdata fra studie 111-205) tyder på at vosoritid (Voxzogo) fortsetter å forbedre høydeveksten, men vi vet ikke hvor mye vosoritid (Voxzogo) kan øke veksten sammenlignet med ingen behandling over tid siden langtidsstudiene mangler kontrollgrupper.

- Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på om behandling med vosoritid (Voxzogo) kan redusere komplikasjoner, og komplikasjoner er derfor utelatt fra FINOSE hovedanalyse.
- Det finnes heller ikke dokumentasjon fra kliniske studier som viser at vosoritid påvirker helserelatert livskvalitet. I den helseøkonomiske analysen beregner BioMarin at økt høyde gir økt livskvalitet basert på en kilde fra litteraturen. FINOSE bruker samme kilde i egen hovedanalyse, men har justert beregningen slik at modellert livskvalitet samsvarer bedre med livskvaliteten som er målt for personer med akondroplasi i en observasjonsstudie.

Vosoritid (Voxzogo) blir generelt godt tolerert. De vanligste bivirkningene av vosoritid (Voxzogo) er reaksjoner ved injeksjonsstedet (85 %), oppkast (27 %) og lavt blodtrykk (13 %). Bivirkninger er ikke inkludert i analysen.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med vosoritid (Voxzogo) i gjennomsnitt får 2,4 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som får dagens behandling med BSC. Vosoritid (Voxzogo) gjør at pasienter får økt høydevekst sammenlignet med BSC, og dette gir bedre helserelatert livskvalitet. Modellert voksen høyde er i gjennomsnitt 143 cm med vosoritid (Voxzogo) og 130 cm med BSC.

DMPs vurdering av ressursbruk

Legemiddelkostnaden for ett års behandling med vosoritid (Voxzogo) er om lag 2,5 millioner NOK, basert på maksimal AUP uten mva. Gjennomsnittlig totalkostnad for en behandling med vosoritid er ca. 19 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 18 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for BSC.

DMP har estimert at merkostnad for vosoritid (Voxzogo) med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for vosoritid (Voxzogo) er 7,6 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

DMPs vurdering av usikkerhet

Usikkerheten i den helseøkonomiske analysen vurderes å være svært høy, særlig fordi det mangler dokumentasjon på en sammenheng mellom høyde og helserelatert livskvalitet. Det finnes ikke dokumentasjon fra kliniske studier som viser at vosoritid (Voxzogo) påvirker helserelatert livskvalitet. De medisinske fagekspertene som har gitt innspill til FINOSE er imidlertid enige om at en økning i høyde generelt vil forbedre helserelatert livskvalitet hos en person med akondroplasi, også uten at komplikasjoner påvirkes. En slik sammenheng er inkludert i den helseøkonomiske analysen basert på kilder fra litteraturen, men estimatene for helsenytt er svært usikre, og har stor betydning for IKER.

Det er en styrke at studien som ligger til grunn for effektdata i den helseøkonomiske analysen (studie 111-301) er en randomisert, kontrollert studie som sammenligner vosoritid (Voxzogo) direkte mot relevant komparator (placebo). DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom vosoritid (Voxzogo) og BSC i den perioden studien varte (52 uker). Relativ effekt over tid er imidlertid usikker. Pågående langtidsstudier mangler

kontrollgrupper. Videre er det foreløpig ingen barn som har stått på behandling med vosoritid (Voxzogo) fra alder 2 år og til epifysen er lukket. Vi mangler derfor data på hvilken voksen høyde som kan oppnås etter en full behandling med vosoritid (Voxzogo). I modellen er det antatt vedvarende effekt av vosoritid (Voxzogo) på høydevekst gjennom hele behandlingstiden, basert på de langtidsdata som finnes (inntil 7,5 år) og hva de medisinske fagekspertene forventer gitt virkningsmekanismen til vosoritid (Voxzogo). Hvis det viser seg at effekten av vosoritid (Voxzogo) avtar i løpet av behandlingstiden, vil IKER øke vesentlig.

IKER påvirkes av behandlingstid på vosoritid (Voxzogo), det vil si barnets alder ved behandlingsstart og behandlingsstopp. Lengre behandlingstid på vosoritid (Voxzogo) gir bedre effekt på høydevekst og høyere behandlingstkostnad. I FINOSE hovedanalyse er startalder for behandling med vosoritid (Voxzogo) satt til 2-12 år for å samsvare med forventet aldersspenn i nåværende pasientpopulasjon, og med tilgjengelige studiedata. Akondroplasi diagnostiseres før eller kort tid etter fødsel, og barn som diagnostiseres fra nå av og fremover antas å starte behandling med vosoritid (Voxzogo) fra alder 2 år, i tråd med preparatomtalen. En scenarioanalyse med startalder 2 år antas derfor å være representativ for en fremtidig pasientpopulasjon. IKER er betydelig lavere ved startalder 2 år. Ifølge preparatomtalen skal behandling med vosoritid (Voxzogo) stoppes når det bekreftes at det ikke finnes ytterligere vekstpotensial, indikert av en veksthastighet på $< 1,5$ cm/år og lukking av epifysen. De medisinske fagekspertene sier det er vanskelig å estimere ved hvilken alder dette vil skje. I FINOSE hovedanalyse er behandlingsstopp satt til alder 16 år. IKER reduseres hvis behandlingsstopp er ved alder 15 år, og øker hvis behandlingsstopp er ved alder 17 år.

Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på at behandling med vosoritid (Voxzogo) kan redusere komplikasjoner. Det er nødvendig med langtidsdata for å kunne vurdere om vosoritid (Voxzogo) påvirker komplikasjoner. I teorien er det mulig at behandlingen kan ha en effekt på komplikasjoner siden vosoritid (Voxzogo) virker på beinvekst. IKER vil reduseres hvis vosoritid (Voxzogo) reduserer komplikasjoner.

Aktuelle start- og stoppkriterier

Den norske medisinske fageksperten som har bistått DMP i denne metodevurderingen, vurderer at det vil være relevant å fastsette start- og stoppkriterier ved en eventuell innføring av vosoritid (Voxzogo). Kriterier kan for eksempel knyttes til måling av veksthastighet og til alder ved behandlingsstart. Slike kriterier må i så fall diskuteres i fagmiljøet.

Fageksperten har foreslått at vosoritid (Voxzogo) bør øke barnets veksthastighet med mer enn 1 cm/år for at behandlingen skal fortsette, og at barn som ikke oppnår denne effekten på veksthastigheten skal stoppe behandlingen. Evalueringstidspunktet bør ifølge fageksperten være senere enn 1 år etter oppstart av behandlingen, kanskje etter 1,5 til 2 år. Fagekspertens innspill til stoppkriterie er basert på diskusjon med kollegaer innen fagområdet. I DMPs hovedanalyse er det lagt til grunn at veksthastigheten øker med 1,57 cm/år for barn som behandles med vosoritid, basert på resultatene fra studie 111-301. IKER vil bli vesentlig høyere hvis den økte veksthastigheten som oppnås ved behandling med vosoritid (Voxzogo) i gjennomsnitt er mindre enn 1,57 cm/år.

Det er viktig å starte behandling med vosoritid (Voxzogo) i så ung alder som mulig. For å oppnå en klinisk relevant økning i høyde med vosoritid (Voxzogo), må behandlingsvarigheten være lang nok. De medisinske fagekspertene, som har gitt innspill til FINOSE, antyder at behandling med vosoritid (Voxzogo) bør starte før barnet kommer i puberteten eller at barnet bør ha minst 4 år igjen å vokse ved behandlingsstart. I FINOSE hovedanalyse er det satt at pasientene starter behandling innen 12-årsalder. Kostnadseffektiviteten av vosoritid (Voxzogo) øker jo yngre pasienten er ved behandlingsstart

Vurdering av ordning for små pasientgrupper

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:

1. Særskilt liten pasientgruppe:
 - a) Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel
 - b) Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel.
2. Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.
3. Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.

Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

- *DMP vurderer at kriterie 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.*
Akondroplasi er en sjelden sykdom som forekommer hos omtrent 1 per 20 000-30 000 fødte. Det betyr at det i Norge blir født omtrent 2-3 barn hvert år med akondroplasi, og det er antatt at det finnes mellom 120-130 personer med diagnosen. Behandling med vosoritid er imidlertid kun aktuelt til pasienter som er over 2 år og som fortsatt har vekstpotensial. Det betyr at det til enhver tid vil være færre enn 50 pasienter i Norge som står på behandling med vosoritid.
- *DMP vurderer at kriterie 2 om svært alvorlig sykdom sannsynligvis ikke er oppfylt.*
Beregninger av alvorlighet er gjort i innsendt modell fra BioMarin, med forutsetningene i DMP sin hovedanalyse. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på ca. 12 QALYs.
- *DMP vurderer at kriterie 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis er oppfylt.*
DMPs hovedanalyse og scenarioanalyser viser en nyttegevinst på over 2 QALYs.

Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til tallfesting av livskvalitet ved akondroplasi og forventet nytte av vosoritid (Voxzogo).

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør BioMarin har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom vosoritid blir besluttet innført til behandling av akondroplasi på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemiddelet tas i bruk 15.04.2024, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: *Voxzogo (vosoritid) för behandling av akondroplasi kommer inte att ingå i högkostnadsskyddet. Företaget som står bakom produkten har inte visat att kostnaden vid användning av Voxzogo motsvarar nyttan (21. 09.2023).* Vurderingen er basert på FINOSE utredningen. Lenke: [Voxzogo ingår inte i högkostnadsskyddet - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV](#)
- Danmark: *Medicinerådet anbefaler ikke vosoritid til behandling af akondroplastisk dværgvækst. Akondroplasi er den mest almindelige form for skeletdysplasi, som resulterer i lille højde med relativt korte arme og ben samt dysproportionel vækst af knogler i hele kroppen. Patienterne kan desuden have en lang række komplikationer, der i nogle tilfælde kan være invaliderende og medføre kroniske smerter.*
 - *Medicinerådet vurderer, at behandling med vosoritid kan øge patientens højde, men der er endnu ingen data for patienternes endelige højde som voksne. Data vedrørende kort- og langtidsbivirkninger er meget begrænsede. Det er ikke dokumenteret, at behandling med vosoritid forbedrer patienternes funktionsevne. I studierne er det ikke undersøgt, om behandling med vosoritid forhindrer udvikling af komplikationer. Vosoritid er meget højt prissat, og der er usikkerhed om effekten.*
 - *Medicinerådet kan derfor ikke anbefale vosoritid til den nuværende pris, men opfordrer i stedet lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med en markant*

lavere pris og bedre data (22.02.2024). Lenke: [Vosoritid \(Voxzogo\) - Akondroplasi \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)

- Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.
- England (NICE/NHS): ingen informasjon tilgjengelig.

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Innspill fra [interesseforening](#) med [vedlegg](#) publisert 20.04.2022
3. Innspill fra [interesseforening](#) med [vedlegg](#) publisert 09.05.2022
4. Innspill fra [interesseforening](#) med [vedlegg](#) og rapport fra [Aquila Consulting](#) datert 29.12.2023
5. Innspill fra [leverandør](#) publisert 10.03.2021
6. Innspill fra [leverandør](#) publisert 04.03.2022
7. Innspill fra [leverandør](#) publisert 26.02.2024
8. Innspill [2 fra leverandør](#) publisert 26.02.2024
9. Notat fra [Direktoratet for medisinske produkter \(DMP\)](#) publisert 26.02.2024
10. Logg metodevurdering
11. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
12. Lenke til rapport fra [FINOSE](#)
13. Lenke til [metodevurdering](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 29.01.2024

Sak til beslutning: ID2021_045 Vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_045 Vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 29.01.2024 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2021_045 Vosoritid (Voxzogo) til behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.03.2021 oppdatert 23.05.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	26.08.2021
Dokumentasjon bestilt av DMP	22.03.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos DMP	03.05.2023
Rapport ferdigstilt fra DMP	FINOSE rapport: 14.09.2023 Norsk del: 02.11.2023
Saksbehandlingstid hos DMP	164 dager. Dette inkluderer 0 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e).
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	27.09.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.09.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	22.01.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.01.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	122 dager hvorav 117 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	29.01.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 26. januar 2024

ID2021_045: Vosoritid (Voxzogo) - Behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering gjennomført av FINOSE, rapport datert 21.09 2023, og til rapport fra Legemiddelverket (norsk del), datert 02.11.2023, der Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser.

Da metodevurderingen ble gjennomført, hadde Voxzogo indikasjon for behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. Indikasjonen er i ettertid utvidet til:

Voxzogo er indisert for behandling av akondroplasi hos pasienter som er 4 måneder og eldre, der epifysen ikke er lukket. Diagnosen akondroplasi skal bekreftes ved hensiktsmessig genetisk testing.

Aldersutvidelsen ned til 4 måneder er ikke en del av ID2021_045.

Metodevurderingen tar utgangspunkt i effekten på høydevekst som vosoritid har vist i studie 11-301 etter 52 ukers behandling (1,57 cm økt vekst sammenlignet med placebo), og resultatet er brukt til å modellere vedvarende effekt av vosoritid på høydevekst gjennom hele behandlingstiden. Resultater fra pågående langtidsstudier tyder på at vosoritid fortsetter å forbedre høydeveksten, men da disse studiene ikke har kontrollarm, er det ukjent hvor stor den relative effekten er over tid. Foreløpig finnes det ikke dokumentasjon fra kliniske studier på om behandling med vosoritid kan redusere komplikasjoner relatert til akondroplasi, og komplikasjoner er derfor utelatt fra FINOSE hovedanalyse.

Legemiddelverket har beregnet alvorlighetsgraden av akondroplasi til om lag 12 QALYs.

Legemiddelverket har estimert at 30 pasienter vil få behandling med vosoritid årlig om fem år dersom vosoritid innføres i Norge.



Legemiddelverket har vurdert de veiledende kriteriene for om et legemiddel er til behandling av en «særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand». Legemiddelverket vurderer at kriterium 1 om særskilt liten pasientgruppe og kriterium 3 om stor forventet nytte er oppfylt, men at kriterium 2 om svært alvorlig sykdom sannsynligvis ikke er oppfylt.

Pristilbud

BioMarin har 22.01.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
483922	Voxzogo 0,4 mg injeksjonssett, 10 stk	87 183,90 NOK	
134083	Voxzogo 0,56 mg injeksjonssett, 10 stk	87 183,90 NOK	
377159	Voxzogo 1,2 mg injeksjonssett, 10 stk	87 183,90 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 3 182 212 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1 hetteglass som subkutan injeksjon per dag i henhold til SPC. Månedskostnaden for Voxzogo er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i hovedanalyse fra FINOSE (som er utført med svenske kostnader og diskonteringsrate og iht. svenske retningslinjer), og gjort tilpasninger til norske forhold i sin hovedanalyse:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	7 559 170 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 22.01.2024 uten mva.	[redacted]

Legemiddelverket har dessuten gjort en rekke scenarioanalyser, se metodevurderingen. Scenarioet der behandling starter er ved 2 års alder (i motsetning til ved alder mellom 2 og 12 år) er representativt for fremtidig pasientpopulasjon dersom vosoritid blir innført. I modellen gir tidligere behandlingsstart økt voksehøyde sammenlignet med senere behandlingsstart. Både QALY-gevinsten og behandlingskostnaden øker når startalder endres til 2 år. Totalt sett reduseres IKER sammenlignet med Legemiddelverkets hovedanalyse i tabellen over, til 5 982 324 NOK/QALY med maksimalpris og til [redacted] med tilbudt pris.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har presentert de estimerte budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av metoden. I det femte året etter innføring gir dette (30 pasienter):

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	94 380 931 NOK
Avtalepris mottatt 22.01.2024 inkl. mva.	[redacted]



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom vosoritid blir besluttet innført til behandling av akondroplasi på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemiddelet tas i bruk 15.04.2024, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av vosoritid (Voxzogo) i andre land

Sverige: Voxzogo (vosoritid) för behandling av akondroplasi kommer inte att ingå i högkostnadsskyddet. Företaget som står bakom produkten har inte visat att kostnaden vid användning av Voxzogo motsvarar nyttan (21. 09.2023)¹. Vurderingen er basert på FINOSE utredningen.

Danmark: Metodevurdering pågår (clock-stop siden 29.11.2023)².

Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.

England (NICE/NHS): ingen informasjon tilgjengelig³.

Oppsummering

FINOSE og Legemiddelverket har utført en metodevurdering for bruk av vosoritid til behandling av akondroplasi. Med tilbudt pris, er IKER om lag [redacted] avhengig av alder for behandlingsstart, og budsjettvirkningene det femte året etter innføring av metoden på om lag [redacted]

Den medisinske fageksperten som har bistått Legemiddelverket i denne metodevurderingen, vurderer at det vil være relevant å fastsette start- og stoppkriterier ved en eventuell innføring av vosoritid.

Dersom legemiddelet blir innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan vosoritid tas i bruk 15.04.2024.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	27.09.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.09.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.01.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	26.01.2024	

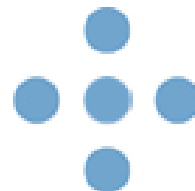
¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/avslag-och-uteslutningar/arkiv/2023-09-22-voxzogo-ingar-inte-i-hogkostnadsskyddet.html?query=voxzogo>

² <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/vosoritide-voxzogo-akondroplasi>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10700>



Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	122 dager hvorav 117 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.
--	--



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 028 – 2024 ID2020_041 Bulevirtid (Hepcludex) til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum)

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_041 Bulevirtid (Hepcludex) til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Bulevirtid (Hepcludex) innføres ikke til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum).
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, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_041 Bulevirtid (Hepcludex) til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum).

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2020_041 Bulevirdid (Hepcludex) til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum)

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.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at bulevirdid (Hepcludex) ikke innføres til behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum).

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 legemiddel i Nye metoder. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser for ID2020_041 bulevirdid (Hepcludex) til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum), i henhold til godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt fra Gilead.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Metodevurderingen omfatter pasienter med kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (HDV) hos voksne med kompensert leversykdom. Kronisk infeksjon med HDV forårsaker en inflammasjon i leveren som skader levercellene. Over tid skjer det en fibroseutvikling der skadde leverceller erstattes av bindevev. Med kompensert leversykdom menes det at leveren fortsatt kan utføre sine oppgaver, mens dekompensert leversykdom kjennetegnes av sviktende leverfunksjon. Kronisk infeksjon med HDV er assosiert med økt risiko for levercirrhose, dekompensert leversykdom og hepatocellulært karsinom.

Alvorlighet og prognosetap

Kronisk infeksjon med hepatitt D-virus med kompensert leversykdom er en alvorlig sykdom. DMP har beregnet at kronisk infeksjon med hepatitt D-virus med kompensert leversykdom for denne populasjonen behandlet med best tilgjengelige støttebehandling (BSC) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 20 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Medisinske fagekspertene estimerer at ca. 250 pasienter i Norge i dag som omfattes av indikasjonen til bulevirtid (Hepcludex), altså kronisk infeksjon med hepatitt D, kompensert leversykdom og som er HDV RNA positive. Det antas at de fleste av disse pasientene vil ha en fredelig sykdom. Det vil trolig kun være ca. 10 pasienter som vil ha HDV og langtkommen fibrose, og som er aktuelle for behandling med bulevirtid (Hepcludex). Det estimeres at ca. 10 nye aktuelle pasienter diagnostiseres i Norge hvert år. Estimater er heftet med stor usikkerhet.

Behandling i norsk klinisk praksis

I Norge i dag anbefales behandling med pegylert interferon-alfa-2a (PEG-INF α) 180 mikrogram/uke subkutan i 48 uker samtidig som behandlingen er optimalisert ved hjelp av nukleosid/nukleotid-analoger. Medisinske fagekspertene som DMP har vært i kontakt med, antar at bulevirtid (Hepcludex) vil være aktuell behandling for pasienter med kronisk hepatitt D-sykdom og alvorlig fibrose/cirrhose (F3-F4) og at bulevirtid (Hepcludex) i utgangspunktet vil bli gitt i kombinasjon med PEG-INF α (for de pasientene hvor PEG-INF α ikke er kontraindisert). For de pasientene som ikke kan få behandling med PEG-INF α , vil bulevirtid (Hepcludex) bli gitt i monoterapi.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Behandling av kronisk infeksjon med hepatitt D-virus (hepatitt deltavirus, HDV) hos voksne med kompensert leversykdom som er HDV-RNA-positive i plasma (eller serum).

Virkningsmekanisme

Blokkerer opptak av hepatitt B virus (HBV) og HDV i hepatocytter ved å binde til og deaktivere NTCP, et transportprotein for gallesalter i leveren som fungerer som en essensiell HBV-/HDV-opptaksreseptor.

Dosering

Bulevirtid (Hepcludex) skal administreres som 2 mg én gang daglig (hver 24. time \pm 4 timer) ved subkutan injeksjon som monoterapi eller ved samtidig administrering med en nukleosid/nukleotid-analog for behandling av underliggende HBV-infeksjon.

Optimal behandlingsvarighet er ukjent. Behandlingen bør videreføres så lenge det er forbundet med en klinisk fordel.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene i fase-3-studien MYR for bulevirtid (Hepcludex) 2 mg/dag versus BSC var hodepine (18 % vs. 0 %), pruritus (kløe) (12 % vs. 0 %), fatigue (10 % vs. 2 %), eosinofili (10 % vs. 0 %), kvalme (6 % vs. 4 %) og økning i totalt nivå av gallesalter (2 % vs. 0 %). Bivirkningene var klassifisert som milde til moderate og førte ikke til seponering av bulevirtid (Hepcludex).

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for bulevirtid (Hepcludex).

Effektdokumentasjon fra DMPs notat

Effekt og sikkerhet av bulevirtid (Hepcludex) sammenlignet med BSC er dokumentert i den åpne, randomiserte og pågående fase-3-studien MYR 301. Resultater for effekt og sikkerhet fra studien for inntil uke 48 er publisert. Det er imidlertid (foreløpig) upubliserte 96-ukersdata fra MYR 301 som er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse. Studien inkluderte 150 voksne pasienter med kronisk HDV-infeksjon (HDV-RNA i serum/plasma) med eller uten levercirrhose. Pasienter med dekompensert leversykdom ble ekskludert fra studien.

Intervensjon:

- 49 pasienter: behandling med bulevirtid 2 mg/dag i 144 uker
- 50 pasienter: behandling bulevirtid 10 mg/dag i 144 uker

Komparator:

- 51 pasienter: ingen behandling/BSC de første 48 ukene av studien, deretter behandling med bulevirtid 10 mg/dag i 96 uker

Primært endepunkt i MYR 301-studien var kombinert respons ved uke 48, definert som virologisk respons (ikke-påvisbar HDV-RNA eller reduksjon i HDV-RNA på $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml fra baseline) og biokjemisk respons (ALAT-normalisering).

- Det var 45 % av pasientene som ble behandlet med bulevirtid (Hepcludex) som hadde kombinert respons etter 48 uker og 55 % etter 96 uker.
- 2 % av pasientene som kun fikk støttebehandling oppnådde kombinert respons ved uke 48.

Responsrater for virologisk respons og kombinert respons er utfallsmålene som primært legges til grunn for modellering av behandlingsrespons og behandlingsnytte i den helseøkonomiske modellen.

Helseøkonomi

For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som vurderes. Basert på innspill fra medisinske fagekspertter har DMP konkludert med at komparator i studien, beste tilgjengelige støttebehandling, omtalt som «best supportive care» (BSC), er relevant komparator for norsk klinisk praksis. BSC består av ingen behandling eller behandling med nukleosid/nukleotid analoger ved persisterende hepatitt B-viremi.

DMPs hovedanalyse

DMP har vurdert innsendt analyse fra Gilead og forutsetninger for denne. DMP har gjort endringer i sin hovedanalyse når det gjelder pasientens alder og fibrosegrad ved modellstart, modellering av naturlig sykdomsforløp, hvordan behandlingsrespons påvirker sykdomsforløp, kostnader og nyttevekter. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, gitt foreliggende dokumentasjon, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Bulevirtid	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	4 994 267	613 855	4 380 412
Totale QALY	10,53	8,12	2,41
Totale leveår	12,80	10,03	2,77
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		1 817 207	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		1 583 727	

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med bulevirtid (Hepcludex) i gjennomsnitt får 2,41 flere gode leveår (QALY) og 2,77 flere leveår sammenlignet med pasienter som behandles med BSC. Helsegevinsten skyldes at pasienter lever lengre, tilbringer mer tid i bedre helsetilstander, og unngår progresjon til mer alvorlige helsetilstander, som leverkreft og dekompensert levercirrhose.

DMPs vurdering av ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med bulevirtid (Hepcludex) er om lag 72 000 kroner, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon, helsetilstander og monitorering og oppfølging av sykdommen. Gjennomsnittlig total kostnad for et behandlingsløp med bulevirtid (Hepcludex) er ca. 5 millioner kroner per pasient (diskontert). Dette er 4,4 millioner kroner mer per pasient sammenlignet med total kostnadene estimert for behandling med BSC.

DMP har estimert at merkostnad for bulevirtid (Hepcludex) sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

- 1, 82 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 1, 58 millioner NOK per vunnet leveår

Det mangler data til å kunne beregne kostnadseffektiviteten av bulevirtid (Hepcludex) i kombinasjon med pegylert interferon (PEG-INF α) sammenlignet med PEG-INF α monoterapi. DMP vurderer at kostnadseffektiviteten vil være omtrent på samme nivå som beregnet for bulevirtid (Hepcludex) monoterapi sammenlignet med BSC i DMPs hovedanalyse, fordi kostnaden av PEG-INF α er begrenset til ett år, og effekten av behandlingen fremstår også som relativt tidsbegrenset. Dersom man antar lik inkrementell kostnad og effekt av PEG-INF α i både intervensjons- og komparatorarm, vil ikke dette påvirke kostnadseffektivitetsratioen.

DMP vurdering av usikkerhet:

MYR 301 er en randomisert klinisk studie som er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. I studien sammenlignes bulevirtid (Hepcludex) direkte med relevant komparator og medisinske fagekspertter som DMP har konferert bekrefter at studiepopulasjonen i MYR 301 i all hovedsak er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis. Fagekspertene antar at bulevirtid (Hepcludex) i første omgang vil være aktuell behandling for pasienter med kronisk hepatitt D sykdom og alvorlig fibrose/cirrhose (F3-F4). Pasienter med fibrosegrad F4 utgjorde 47% av studiepopulasjonen. Studiepasientene var også noe eldre enn pasientene som antas å bli behandlet i norsk klinisk praksis. Alder og fibrosegrad fra studien er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse for å ivareta intern validitet.

Et av de sentrale usikkerhetsmomentene skyldes sykdommens sjeldenhet, og er knyttet til modelleringen av sykdommens naturlige sykdomsforløp. Sykdomsforløpet er i hovedsak basert på studier av hepatitt B, da det er lite data tilgjengelig for hepatitt D som kan informere den helseøkonomiske modellen. Overgangssannsynligheter brukt i modellen er ikke framkommet gjennom et systematisk litteratursøk, og det er derfor risiko for ubalansert utvelgelse av studier.

Videre er det usikkert hvordan surrogatendepunktet *kombinert respons* korrelerer med sykdomsutviklingen. De nye internasjonale kliniske retningslinjene for håndtering av HDV-

infeksjoner publisert av EASL (European Association for the Study of the Liver) oppsummerer at dataene for bulevirtid er overbevisende, men at det fortsatt gjenstår en del ubesvarte spørsmål knyttet til f.eks. korrelasjon mellom HDV RNA og ALAT-nivåer. I den helseøkonomiske modellen antas det at fibroseprogresjonen stoppes helt og reverseres ved vedvarende kombinert respons, noe som er usikkert.

Det er også usikkerhet knyttet til om forlenget behandling med bulevirtid (Hepcludex) utover studieperioden vil føre til ytterligere forbedring i responsrate, eller om andelen respondere etter hvert vil bli redusert. Hvor lenge pasientene vil fortsette behandling samt potensielle stoppkriterier i norsk klinisk praksis er heller ikke klarlagt. Modellen forutsetter virologisk respons stopp-kriterium ved uke 48 og kombinert respons stopp-kriterium ved uke 96.

DMP vurderer totalt sett at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen. DMP anerkjenner at man kan akseptere høyere grad av usikkerhet i metodevurderinger av sjeldne sykdommer hvor det er begrenset klinisk erfaring og det er vanskelig å skaffe god dokumentasjon. DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Parametere/forutsetninger som har særlig stor innvirkning på IKER og APT er gjennomgått i metodevurderingen:

- Fibrosegrad ved behandlingsstart
 - Fibrosegrad ved behandlingsstart har stor betydning for beregnet IKER. I DMPs hovedanalyse er fibrosegrad ved behandlingsstart F0 – F4 basert på fordelingen i MYR 301. Ifølge de medisinske fagekspertene er det hovedsakelig pasienter med fibrosegrad F3 – F4 som er aktuelle for behandling med bulevirtid (Hepcludex) i første omgang, og dette er belyst i scenarioanalyser. Overordnet blir estimert IKER lavere og alvorligheten høyere, jo større andel pasienter med levercirrhose ved behandlingsstart.
- Fibroseprogresjon og regresjon
 - Hastigheten av fibroseprogresjon ved et naturlig sykdomsforløp har betydning for sykdommens alvorlighet. Fibroseregresjon ved behandlingsrespons har betydning for verdien av intervensjonen.
- Risikoreduksjon for leverkreft (hepatocellulært karsinom, HCC) ved behandlingsrespons
 - Risikoreduksjon for HCC er svært usikker og har betydning for verdien av behandlingsrespons.
- Sannsynlighet for levertransplantasjon
 - Sannsynlighet for levertransplantasjon ved dekompensert levercirrhose (DCC) og HCC har betydning for sykdommens alvorlighet.
- Stoppkriterier
 - I DMPs hovedanalyse er det lagt til grunn at behandling med bulevirtid (Hepcludex) avsluttes ved manglende virologisk respons ved uke 48 og ved manglende kombinert respons ved uke 96. I MYR 301 fortsatte behandlingen uavhengig av virologisk respons, men man har kun data opp til uke 96.

Valg av nyttevekter påvirker ikke IKER i vesentlig grad, men påvirker beregningen av alvorlighet. De medisinske fagekspertene mener det vil være hensiktsmessig og mulig å utarbeide start- og stoppkriterier for bruk av bulevirtid (Hepcludex) dersom legemiddelet innføres.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Gilead har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Budsjettkonsekvenser

DMP antar at 15 pasienter starter behandling første år etter innføring. 10 pasienter per år i påfølgende år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom bulevirtide (Hepcludex) blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 15.04.2024.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige, innført 01.11.2022: *«Hepcludex (bulevirtid) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit D-infektion. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för behandling av patienter med kompenserad leversjukdom i fibrosstadierna F3 eller F4.»*
Lenke: [Hepcludex \(bulevirtid\) - Janusinfo.se](https://janusinfo.se/medel/hepcludex-bulevirtid)
- Danmark: Ingen tilgjengelig informasjon
- Skottland (SMC), innført 10.02.2023: *Bulevirtide (Hepcludex®) is accepted for restricted use within NHSScotland. SMC restriction: to use in patients with evidence of significant fibrosis (METAVIR stage greater than or equal to F2), whose disease has responded inadequately to interferon-based therapy or who are ineligible to receive interferon-based therapy due to intolerance or contra-indication.*
Lenke: [bulevirtide-hepcludex-final-feb-2023-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](https://www.scottishmedicines.org.uk/~/media/1/2/3/4/bulevirtide-hepcludex-final-feb-2023-for-website.pdf)
- England (NICE/NHS), innført 07.06.2023: *Bulevirtide is recommended as an option for treating chronic hepatitis D in adults with compensated liver disease only if: There is evidence of significant fibrosis (METAVIR stage F2 or above or Ishak stage 3 or above) and Their hepatitis has not responded to peginterferon alfa-2a (PEG-IFN) or they cannot have interferonbased therapy.*
Lenke: [1 Recommendations | Bulevirtide for treating chronic hepatitis D | Guidance | NICE](#)

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

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

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

Oslo, 26.02.2024

Sak til beslutning: ID2020_041 Bulevertide (Hepcludex) til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum).

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_041 Bulevertide (Hepcludex) til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 25.02.2024 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2020_041 Bulevirtid (Hepcludex) til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.05.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	31.08.2020 oppdatert 23.02.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	31.07.2020
Dokumentasjon bestilt av DMP	28.07.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos DMP	10.09.2022
Rapport ferdigstilt fra DMP	19.12.2023
Saksbehandlingstid hos DMP	342 dager. Dette innebærer 136 dager i kø i påvente av tildeling til saksutreder.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	04.12.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	04.12.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	22.01.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	75 dager hvorav 50 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 25 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	19.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.3.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 16. februar 2024

ID2020_041 Bulevirtide (Hepcludex) til behandling av kronisk hepatitt D hos voksne pasienter med kompensert leversykdom som er HDV-RNA positive i plasma (eller serum)

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Legemiddelverket (SLV) (1) datert 19.12.2023, samt godkjent SPC for bulevirtide (Hepcludex), hvor SLV har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av bulevirtide i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum.

Legemiddelverket skriver følgende om sykdommen:

Kronisk infeksjon med HDV forårsaker en inflammasjon i leveren som skader levercellene. Over tid skjer det en fibroseutvikling der skadde leverceller erstattes av bindevev. Med kompensert leversykdom menes det at leveren fortsatt kan utføre sine oppgaver, mens dekompensert leversykdom kjennetegnes av sviktende leverfunksjon. Kronisk infeksjon med HDV er assosiert med økt risiko for levercirrhose, dekompensert leversykdom og hepatocellulært karsinom (1).

Videre skriver Legemiddelverket følgende om aktuelle pasienter, og start- og stopp-kriterier (1):

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, antar at bulevirtid kun vil være aktuell behandling for pasienter med kronisk hepatitt D sykdom og alvorlig fibrose/cirrhose (F3-F4), da behandlingsbyrde må stå i forhold til gevinst. Etter hvert som man får bedre datagrunnlag og mer klinisk erfaring med bulevirtid, vil bulevirtid trolig også introduseres for pasienter med lavere fibrosegrad (F2-F3 nivå). De tenker det vil være hensiktsmessig og mulig å utarbeide start- og stopp-kriterier for bruk av bulevirtid dersom legemiddelet innføres i Norge. Start- og stopp-kriterier bør ifølge medisinske fageksperter baseres på internasjonale studier.



Pristilbud

Gilead har 22.01.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
112537	Hepcludex 2 mg pulver til infeksjonsvæske, 30 hetteglass	90 126,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 1 096 534NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 2 mg én gang daglig ved subkutan injeksjon i henhold til SPC. Månedskostnaden for Bulevirtide (Hepcludex) er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Ifølge SPC er optimal behandlingsvarighet ukjent, og behandlingen bør fortsettes så lenge pasienten har klinisk nytte av den.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for bulevirtide (Hepcludex):

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1,82 MNOK/QALY
Avtalepris mottatt 22.01.2024 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet at aktuell pasientpopulasjon har et prognosetap (APT) på ca. 20 QALY.

Scenarioanalyse

Legemiddelverket har utført scenarioanalyse for fibrosegrad ved behandlingsstart. Legemiddelverket skriver følgende om scenario 4 (1):

Medisinske fageksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, antar at bulevirtid i første omgang kun vil være aktuell ved alvorlig fibrose/cirrhose (F3-F4). Etter hvert som man får bedre datagrunnlag og mer klinisk erfaring med bulevirtid, vil behandlingen trolig også introduseres for pasienter med lavere fibrosegrad (F2-F3 nivå). Fibrosegrad ved behandlingsstart har stor betydning for beregnet IKER. Overordnet blir estimert IKER lavere, jo større andel pasienter med levercirrhose ved behandlingsstart. I Legemiddelverkets hovedanalyse legges fibrosegrad fra MYR 301 til grunn for å bevare den interne validiteten av responsratene fra studien. I scenarioanalysen har Legemiddelverket benyttet responsrater for pasienter med cirrhose og pasienter uten cirrhose og vektet resultatet. Legemiddelverket har ikke tilgjengelig data for respons ved uke 24 og 72 for disse pasientgruppene, men har antatt lik respons som ved forrige oppfølgingspunkt (0 og 48).

	Parameter/ forutsetning	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenarioanalyse	RHF-IKER
4	Fibrosegrad ved behandlingsstart		75% med levercirrhose Respons basert på subgruppe	



	47% med levercirrhose basert på fordeling i MYR301	100% med levercirrhose Respons basert på subgruppe	
--	--	--	--

Legemiddelverket vurderer totalt sett at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar følgende om aktuell pasientpopulasjon:

Legemiddelverket antar 15 pasienter starter behandling første år etter innføring. 10 pasienter per år i påfølgende år. Legemiddelverket har kun oppdatert budsjettkonsekvensanalysen for legemiddelkostnader.

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser dersom behandling med bulevirtide (Hepcludex) innføres:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	31 MNOK
Avtalepris mottatt 22.01.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom bulevirtide (Hepcludex) blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 15.04.2024.

Informasjon om refusjon av bulevirtide (Hepcludex) i andre land

Sverige, innført 01.11.2022 (3):

«Hepcludex (bulevirtid) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention för behandling av vuxna patienter med kronisk hepatit D-infektion. Begränsningen innebär att läkemedlet endast subventioneras för behandling av patienter med kompenserad leversjukdom i fibrosstadierna F3 eller F4.»

Danmark:

Ingen tilgjengelig informasjon

Skottland (SMC), innført 10.02.2023 (4):

Bulevirtide (Hepcludex®) is accepted for restricted use within NHSScotland.

SMC restriction: to use in patients with evidence of significant fibrosis (METAVIR stage greater than or equal to F2), whose disease has responded inadequately to interferon-based therapy or who are ineligible to receive interferon-based therapy due to intolerance or contra-indication.



England (NICE/NHS), innført 07.06.2023 (5):

Bulevirtide is recommended as an option for treating chronic hepatitis D in adults with compensated liver disease only if:

There is evidence of significant fibrosis (METAVIR stage F2 or above or Ishak stage 3 or above) and Their hepatitis has not responded to peginterferon alfa-2a (PEG-IFN) or they cannot have interferon-based therapy.

Oppsummering

Dersom bulevirtide (Hepcludex) blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 15.04.2024.

Med inngitt pristilbud viser de helseøkonomiske analysene

Legemiddelverket vurderer totalt sett at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

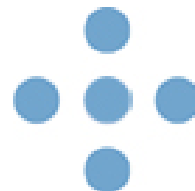
Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	04.12.2023	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	04.12.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.01.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	75 dager hvorav 50 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 25 dager.	

Kilder:

- https://www.nyemetoder.no/48d460/contentassets/d1c359f96303485f9583b5d0443e9268/id2020_041_bulevirtid-hepcludex-kronisk-hepatitt-d-subgruppe---hurtig-metodevurdering-offentlig-versjon.pdf
- https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_no.pdf



3. <https://janusinfo.se/ntradet/samverkanlakemedelstartsida/produktinfo/hepcludexbulevirtid.4.722d04cf175c8613c9d90b1d.html>
4. <https://scottishmedicines.org.uk/media/7451/bulevirtide-hepcludex-final-feb-2023-for-website.pdf>
5. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta896/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 029 – 2024 ID2022_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling

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_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Tezepelumab (Tezspire) innføres som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Følgende vilkår gjelder:

Tezepelumab (Tezspire) innføres kun til pasienter som oppfyller gjeldende kriterier for behandling med biologiske legemidler iht til anskaffelse 2216 Alvorlig astma.

Bruk av legemidlene i rangeringen betinger følgende kriterier (alle pkt. 1-6 innfridd):

1. Astmabehandling på GINA trinn 4 eller 5.
2. Ukontrollert astma (a eller b)

- a. De siste 12 måneder minst:
 - i. to astmaforverrelser som krevde peroral kortikosteroid behandling (OKS) i minst 3 dager eller
 - ii. en astmaforverrelse som førte til sykehusinnleggelse eller
 - iii. astmaforverrelse ved nedtrapping av medikasjon med fast OKS
 - b. Manglende symptomkontroll (Astma kontrolltest (AKT) < 20)
 3. Eosinofili (a eller b)
 - a. Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 300 celler per mikroliter.
 - b. Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 150 celler per mikroliter under vedvarende systemisk kortikosteroidbehandling.
 4. Grunnbehandling og vedlikeholdsbehandling skal følge de norske behandlingsretningslinjene.
 5. Medikamentene skal forskrives av spesialist i lungesykdommer. Til barn skal medikamentene foreskrives av spesialist i barnesykdommer med erfaring i behandling av alvorlig astma hos barn.
 6. Evaluering av effekt av behandlingen og vurdering av om behandlingen skal fortsette eller avbrytes skal foretas halvårlig.
2. Tezepelumab (Tezspire) innføres ikke til pasienter som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre uten tegn på eosinofili.
 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 oppstart av neste avtaleperiode, tentativt 01.09.2024.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling

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 produkt og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tezepelumab (Tezspire) innføres som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Følgende vilkår gjelder:

Tezepelumab (Tezspire) innføres kun til pasienter som oppfyller gjeldende kriterier for behandling med biologiske legemidler iht til anskaffelse 2216 Alvorlig astma.

Bruk av legemidlene i rangeringen betinger følgende kriterier (alle pkt. 1-6 innfridd):

1. Astma-behandling på GINA trinn 4 eller 5.
2. Ukontrollert astma (a eller b)
 - a. De siste 12 måneder minst:
 - i. to astmaforverrelser som krevde peroral kortikosteroid behandling (OKS) i minst 3 dager eller
 - ii. en astmaforverrelse som førte til sykehusinnleggelse eller
 - iii. astmaforverrelse ved nedtrapping av medikasjon med fast OKS
 - b. Manglende symptomkontroll (Astma kontrolltest (AKT) < 20)
3. Eosinofili (a eller b)
 - a. Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 300 celler per mikroliter.
 - b. Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 150 celler per mikroliter under vedvarende systemisk kortikosteroidbehandling.
4. Grunnbehandling og vedlikeholdsbehandling skal følge de norske behandlingsretningslinjene.

5. Medikamentene skal forskrives av spesialist i lungesykdommer. Til barn skal medikamentene foreskrives av spesialist i barnesykdommer med erfaring i behandling av alvorlig astma hos barn.
6. Evaluering av effekt av behandlingen og vurdering av om behandlingen skal fortsette eller avbrytes skal foretas halvårlig.

Tezepelumab (Tezspire) innføres ikke til pasienter som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre uten tegn på eosinofili.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra oppstart av neste avtaleperiode, tentativt 01.09.2024.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel i Nye metoder. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet for ID2022_043 tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling, i henhold til godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra AstraZeneca.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

- Legemidlene [mepolizumab](#), [reslizumab](#) og [benralizumab](#) ble 28.01.2019 (Sak 6-2019) besluttet innført til behandling av pasienter med alvorlig, eosinofil astma med visse betingelser knyttet til forskrivning og evaluering.
- Dupilumab ble deretter besluttet innført 18.11.2019 (Sak 126-2019) etter en indirekte sammenligning mot mepolizumab ([ID2018_101](#)) som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma.

Sykehusinnkjøp opplyser at i eksisterende anskaffelse 2216 Alvorlig astma omtales pasientpopulasjonen som omfattes av beslutningene over som «T2-høy», basert på molekylær fenotype, og det er krav om høyt nivå av eosinofile celler for forskrivning av de biologiske legemidlene (se kriterier for behandling med biologiske legemidler i anskaffelsen 2216 Alvorlig astma i vedlagte prisnotat). Behandlingsgrensen i kriteriene mht. eksaserbasjoner ved baseline, som definerer ukontrollert astma, er:

De siste 12 måneder minst to astmaforverrelser som krevde peroral kortikosteroid behandling (OKS) i minst 3 dager eller

- i. en astmaforverrelse som førte til sykehusinnleggelse eller
- ii. astmaforverrelse ved nedtrapping av medikasjon med fast OKS
- iii. Manglende symptomkontroll (Astma kontrolltest (AKT) < 20)

Godkjent bruksområde for tezepelumab (Tezspire) er ikke begrenset til visse fenotyper.

- Dagens behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis er imidlertid spesifikke for fenotyper av alvorlig astma.
- Dette medfører at relevant komparator for metodevurderingen av tezepelumab varierer avhengig av fenotype.

- De allerede innførte legemidlene som inngår i anskaffelsen 2216 Alvorlig astma, vil være komparator for tezepelumab (Tezspire) brukt ved alvorlig eosinofil astma.
- DMP har ikke vurdert de innsendte indirekte sammenligningene eller den innsendte kostnadsminimeringsanalysen for pasientgruppen med eosinofil astma som har tilgang til behandling med biologiske legemidler i dag.
Vurdering av innføring av tezepelumab for denne populasjonen vil kunne støtte seg på vurdering av sammenlignbarhet fra Spesialistgruppen for alvorlig astma gjort 30.08.2023: «For hovedparten av pasientene er tezepelumab sammenlignbar med benralizumab, dupilumab og mepolizumab ved alvorlig, ukontrollert, T2-høy eosinofil astma mht. effekt og bivirkninger».

Det er mottatt et innspill fra en pasientforening og kliniker som er vurdert.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Astma er en heterogen sykdom, vanligvis kjennetegnet ved kronisk luftveisinflammasjon. Alvorligheten av astma vurderes vanligvis ut fra hvilken behandling som kreves for at pasienten skal oppnå kontroll over symptomene sine.

Alvorlighet og prognosetap

DMP har beregnet at alvorlig, ukontrollert astma behandlet med standard astmabehandling gir et absolutt prognosetap (APT) på om lag 7 QALY.

APT er beregnet både for den fullstendige populasjonen omfattet av markedsføringstillatelsen (MT-populasjonen) og for ikke-eosinofil populasjon separat, med om lag samme resultat. Alvorlighet er trolig noe overestimert for MT-populasjonen, fordi flertallet av aktuelle pasienter reelt sett har behandlingsalternativer utover standard astmabehandling. Samtidig inneholder den helseøkonomiske modellen en betydelig placebo-effekt som kan føre til en underestimert alvorlighet. Alvorligheten er sammenlignbar med det som er beregnet i tidligere metodevurderinger ([ID2016 055](#); Reslizumab (Cinqaero) og [ID2016 089](#); Mepolizumab (Nucala)) for behandling av alvorlig eosinofil astma.

Pasientgrunnlag i Norge

AstraZeneca anslår at om lag 5 000 pasienter har alvorlig ukontrollert astma i Norge. Om lag 30 % (1000-1500) av disse pasientene har ikke-eosinofil alvorlig ukontrollert astma.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av astma. Identifisering, diagnostisering og behandling av pasienter med alvorlig astma beskrives i Praktisk veileder for alvorlig astma hos voksne, publisert av Norsk Forening for Lungemedisin (NFL).

Behandling i norsk klinisk praksis avhenger av fenø-/endotype.

- Pasienter med T2-høy eosinofil astma kan behandles med biologiske legemidler (mepolizumab, benralizumab, dupilumab) som allerede er metodevurdert, og innført og inkludert i et anbud.
- Pasienter med biomarkør for allergisk drevet astma kan behandles med omalizumab, hvor det kan ytes individuell stønad, men denne bruken er ikke metodevurdert. Pasienter uten markører for type 2 inflammatorisk astma har per i dag kun tilgang på standard astmabehandling.

Behandling med aktuelt legemiddel

Tezepelumab (Tezspire) er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos pasienter med alvorlig astma uavhengig av fenotype. Dagens behandlingsoalternativer i norsk klinisk praksis er imidlertid spesifikke for fenotype av alvorlig astma. Dette gjør at relevant komparator for metodevurderingen varierer på tvers av den relevante pasientpopulasjonen. Det er derfor relevant å se på flere komparatorer for forskjellige subgrupper omfattet av indikasjonen.

Indikasjon

Tezepelumab (Tezspire) er indisert som tillegg til vedlikeholdsbehandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling.

Virkningsmekanisme

Tezepelumab (Tezspire) er et monoklonalt antistoff (IgG2λ) rettet mot tymisk stromalt lymfopoietin (TSLP). Tezepelumab (Tezspire) forhindrer TSLP i å binde seg til TSLP-reseptoren. Tezepelumabs (Tezspire) blokkering av TSLP reduserer et vidt spekter av biomarkører og cytokiner forbundet med inflammasjon i luftveiene (f.eks. eosinofiler i blodet, eosinofiler i submucosa i luftveiene, IgE, FeNO, IL-5 og IL-13).

Dosering

Den anbefalte dosen er 210 mg tezepelumab (Tezspire) hver 4. uke. Tezepelumab (Tezspire) er til langtidsbehandling. En vurdering om å fortsette behandlingen bør gjøres minst én gang årlig basert på pasientens nivå av astmakontroll.

Tezspire administreres som en subkutan injeksjon. Pasienten kan sette injeksjonen selv eller pasientens omsorgsperson kan administrere legemidlet etter å ha fått opplæring i å sette subkutane injeksjoner.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med tezepelumab (Tezspire) var artralgi (3,8 %) og faryngitt (4,1 %). Bivirkningsprofilen er generelt akseptabel, men er ikke studert over lang tid (opptil 52 uker i de kliniske studiene). Mulig økt risiko for hjerte-relaterte bivirkninger undersøkes.

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for tezepelumab (Tezspire).

Effektdokumentasjon

Behandlingseffekten av tezepelumab (Tezspire) er hovedsakelig estimert basert på den kliniske studien NAVIGATOR, hvor effekten av tezepelumab (Tezspire) ble undersøkt på blant annet antall årlige eksaserbasjoner/forverrelser (AAER) og astmakontroll, som også er sentrale elementer i den innsendte helseøkonomiske analysen.

- Det primære endepunktet i NAVIGATOR var frekvensen av alvorlige astmaeksaserbasjoner (AAER) målt over 52 uker.
- Sekundære endepunkter inkluderte endring i FEV1-verdi fra baseline, og pasientrapporterte utfall som endring i baseline ACQ-6, AQLQ-6, AQLQ(S)+12 ("Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire" for alderen 12 år og eldre) og gjennomsnittlig ukentlig astmasymptomdagbok (ASD)-skår.

Resultater:

- I studiens ITT (intention-to-treat)-populasjon så man en reduksjon på 56 % i antall årlige forverrelser sammenlignet med placebo.
- Subgruppeanalyser tyder på at tilstedeværelse av biomarkører for inflammasjon har betydning for både absolutt og relativ effekt av behandlingen.
- For pasienter med ikke-eosinofil astma var reduksjonen sammenlignet med placebo lavere (41 % reduksjon) enn for pasienter med eosinofil astma (70 % reduksjon).

- Pasienter med høye nivåer av biomarkører for inflammasjon (EoS, FeNO) har typisk høyere frekvens av eksaserbasjoner ved baseline, samt større relativ behandlingseffekt.
- Subgruppeanalyser på allergistatus viser liten forskjell.

DMP har ikke blitt presentert analyser som viser at tezepelumab (Tezspire) har effekt hos pasienter med fravær av biomarkører for inflammasjon (lav EOS, lav FeNO og negativ allergistatus), dvs. T2-lav astma.

- I NAVIGATOR opplevde 86,2 % av pasientene behandlet med tezepelumab (Tezspire) + SoC en klinisk betydningsfull forbedring i astmakontroll, målt ved ACQ-6. Tezepelumab (Tezspire) viste statistisk signifikant bedre effekt enn placebo (-1,55 vs. -1,22). Effektforskjellen er imidlertid mindre enn det som regnes som minimum for klinisk relevant forskjell (0,5).

Helseøkonomi

For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

- MT-populasjon: Pasienter uavhengig av nivå av eosinofile celler (EOS), FeNO og helårsallergi, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.
- Ikke-eosinofil populasjon: Pasienter med EOS < 300 celler/ μ l, uavhengig av FeNO og helårsallergi, med og uten kontinuerlig behandling med orale kortikosteroider (OKS), med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.

DMP vurderer at pasientpopulasjonen som faller utenfor dagens tilbud ved alvorlig ukontrollert T2-høy astma, dvs. den ikke-eosinofile populasjonen, er mest relevant for en kostnadseffektivitetsanalyse av tezepelumab sammenlignet med SoC. Denne subpopulasjonen utgjør en begrenset og ikke forhåndsdefinert undergruppe av studiepopulasjonen i den relevante kliniske studien. I tillegg er pasientpopulasjonen svært heterogen og relativ effekt varierer med nivå av ulike biomarkører. Dette medfører større usikkerhet i effektestimaterne. DMP har derfor også belyst kostnadseffektiviteten av tezepelumab sammenlignet med SoC for hele populasjonen som er omfattet av innvilget markedsføringstillatelse (heretter benevnt MT-populasjonen), til tross for at denne analysen omfatter en betydelig andel pasienter hvor relevant komparator reelt sett er en annen enn SoC

Resultatene fra analysen som DMP mener er mest sannsynlig, per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen, er følgende:

Analyse 1. MT-populasjon: Pasienter uavhengig av EOS, FeNO og helårsallergi, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline til tross for høydose IKS-behandling:

	Tezepelumab	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 996 194	937 642	1 058 551
Totale QALY	12,826	12,441	0,385
Totale leveår	16,605	16,362	0,243
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	2 751 475		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	4 363 068		

Analyse 2. Ikke-eosinofil populasjon: Pasienter med EOS < 300 celler/ μ l, uavhengig av FeNO og helårsallergi, med og uten kontinuerlig OKS-behandling, med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline

	Tezepelumab	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 955 304	910 351	1 044 953
Totale QALY	12,230	11,899	0,331
Totale leveår	16,097	15,852	0,245
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	3 160 777		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	4 259 323		

I AstraZeneca sin grunnanalyse er merkostnad for tezepelumab (Tezspire) sammenliknet med standardbehandling (for MT-populasjonen, høydose IKS ved baseline) basert på maksimal AUP uten mva:

- 2,36 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 3,83 millioner NOK per vunnet leveår.

DMP har vurdert innsendt analyse og forutsetningene for denne. I løpet av saksbehandlingen har DMP gitt tilbakemeldinger til AstraZeneca om nødvendige endringer i den helseøkonomiske modellen/analyse, hvorav det er innsendt oppdaterte grunnanalyser. Forutsetningene som DMP har lagt til grunn er de samme som i den sist innsendte grunnanalysen til AstraZeneca, bortsett fra følgende:

- Aldersjustering av nyttevekter i henhold til DMPs retningslinjer
- Eksaserbasjonsvarighet satt til å samsvare med observert varighet av forverrelser etter definisjon i NAVIGATOR
- Nyttvekter/nyttetap satt til å samsvare med observasjoner i NAVIGATOR
- Eksaserbasjonsmultiplikator inkludert fra uke 0

Direktoratet for medisinske produkters oppsummering av nytte

For pasienter som er omfattet av markedsføringstillatelsen til tezepelumab (Tezspire) (MT-populasjonen), estimeres det i DMP hovedanalyse at pasienter som behandles med tezepelumab (Tezspire) i gjennomsnitt får 0,385 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens standardbehandling.

For pasienter som ikke er omfattet av dagens anbudsordning (ikke-eosinofil populasjon), estimeres det i DMPs hovedanalyse at pasienter som behandles med tezepelumab (Tezspire) i gjennomsnitt får 0,324 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med dagens standardbehandling

Direktoratet for medisinske produkter har vurdert ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med tezepelumab (Tezspire) er 13 687 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med oppfølging, forverrelser, uønskede medisinske hendelser, mm. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med tezepelumab (Tezspire) er i DMPs hovedanalyse beregnet til 1 996 194 NOK per pasient (diskontert).

Dette er 1 058 551 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med dagens standardbehandling. For MT-populasjonen har DMP estimert at inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) for tezepelumab (Tezspire) sammenliknet med dagens standardbehandling, basert på maksimal AUP uten mva., er:

- Ca. 2,75 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Ca. 4,63 millioner NOK per vunnet leveår

Standard astmabehandling er ikke relevant komparator for alle pasienter som er omfattet av analysen på MT-populasjonen, da denne analysen inkluderer pasienter som reelt sett har andre

behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis. Relevant komparator for pasienter med eosinofil astma er biologiske legemidler som inngår i anbud. Anbudet ledes av Sykehusinnkjøp HF, og en spesialistgruppe gir faglige innspill og fatter beslutning for vurdering om sammenlignbarhet i konkurransedokumentene.

For pasienter som ikke omfattes av dagens anbudsordning (ikke-eosinofil populasjon), har DMP estimert at inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) for tezepelumab (Tezspire) sammenliknet med dagens standardbehandling, basert på maksimal AUP uten mva., er:

- Ca. 3,16 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Ca. 4,26 millioner NOK per vunnet leveår.

Analysen av ikke-eosinofil populasjon er beheftet med større grad av usikkerhet, enn analyser utført på MT-populasjonen, men illustrerer at kostnadseffektiviteten av tezepelumab (Tezspire) sammenliknet med SoC er dårligere for ikke-eosinofil populasjon enn for den totale pasientpopulasjonen omfattet av godkjent indikasjon.

Direktoratet for medisinske produkt har vurdert usikkerhet

DMP mener at analysen er preget av usikkerhet. Usikkerheten omfatter effektestimater på ikke-predefinerte subgrupper av studiepopulasjonen, manglende opplysninger om pasientpopulasjoner, påvirkning av mulige prognostiske og effektmodifiserende faktorer, samt modellering av langtidseffekter av behandlingen.

EMA har innvilget markedsføringstillatelse kun for en begrenset del av studiepopulasjonen (høydose IKS). I metodevurderingen har AZ og DMP, på grunn av dagens komparatorbilde, i tillegg utført subgruppeanalyser for pasienter basert på eosinofil status. Dette fører til at datagrunnlaget som ligger til grunn for modellering av sykdommen og behandlingseffekten svekkes.

Videre er det usikkert om den innsendte helseøkonomiske modellen er egnet for å belyse heterogeniteten i pasientpopulasjonen. Modellen inkluderer en «eksaserbasjonsmultiplikator» som skal korrigere for den betydelige placebo-effekten man ser i NAVIGATOR. Eksaserbasjonene i seg selv gir et relativt tidsbegrenset nyttetao, og en eventuell overlevelsesevinst vil først og fremst være relevant for eldre og skjøre pasienter, noe som i begrenset grad påvirker resultatet i den innleverte modellen.

Andre relevante momenter for beslutningstaker

Dokumentasjonsgrunnlaget tillater ikke beregning av kostnadseffektivitet i ulike undergrupper av ikke-eosinofil astma som er relevante å se på i norsk klinisk praksis. DMP har følgende betraktninger rundt noen relevante pasientgrupper:

T2-lav astma

Pasienter med T2-lav astma har ikke tilgjengelig behandling utover standardbehandling mot astma per i dag. Som gruppe har de trolig dårligst kostnadseffektivitet (høyere IKER) blant pasientene med alvorlig astma, grunnet lavere eksaserbasjonsfrekvens på gruppenivå og mindre behandlingseffekt sammenliknet med pasienter med én eller flere markører for T2-høy astma. Utfra den forelagte kliniske dokumentasjonen er det ikke mulig å estimere behandlingseffekt for pasienter med T2-lav astma isolert, og det er ukjent hvor stor andel av studiepopulasjonen disse pasientene faktisk utgjør.

Ikke-eosinofil T2-høy allergisk astma

Kostnadseffektiviteten av tezepelumab (Tezspire) sammenliknet med SoC blant pasienter med allergisk astma er trolig sammenlignbar med MT-populasjonen totalt sett, grunnet sammenlignbar behandlingseffekt og eksaserbasjonsfrekvens. Denne pasientpopulasjonen har i dag mulighet til å motta behandling med omalizumab (Xolair) dekket gjennom individuell stønad fra HELFO.

Ikke-eosinofil T2-høy astma med forhøyet FeNO

Kostnadseffektiviteten blant pasienter med forhøyet FeNO (≥ 25 ppb) som eneste biomarkør er trolig sammenlignbar eller noe bedre relativt til pasienter med forhøyet eosinofil-nivå alene og den samlede MT-populasjonen. Denne pasientpopulasjonen dekkes av markedsføringstillatelsen til dupilumab (Dupixent) som er inkludert i anbud for alvorlig ukontrollert T2-høy astma, men forhøyet FeNO er per i dag ikke et selvstendig kriterium i anbudet.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør AstraZeneca har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

AstraZeneca har 26.01.2024 etter prisforhandling tilbudt priser for tezepelumab (Tezspire), hvorav det ene tilbudet (Pristilbud 2) er gitt med betingelser.

Pristilbud 1

Dersom kun populasjonen med alvorlig, eosinofil astma (som definert av anbudspopulasjon) innføres tilsvarer tilbudet en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 223 027 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 210 mg tezepelumab (Tezspire) s.c. hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for tezepelumab (Tezspire) er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Pristilbud 2

Forutsetter, i tillegg til innføring for pasienter med alvorlig, eosinofil astma, innføring av subgruppen som har ikke-eosinofil alvorlig astma (EOS < 300 celler/ μ l) med 3 eller flere årlige eksaserbasjoner ved baseline. Dette tilbudet tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 223 027 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 210 mg tezepelumab (Tezspire) s.c. hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for tezepelumab (Tezspire) er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Oppsummering av kostnadseffektivitetsresultater i prisnotatet

For mer detaljert informasjon om beregninger og resultater i de ulike scenarier henvises det til vedlagte prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

- Det foreligger en metodevurdering utført av DMP som først og fremst belyser kostnadseffektiviteten for ulike (sub)populasjoner med alvorlig, ukontrollert ikke-eosinofil astma. Her er det også gjort scenarioanalyser der tidligere benyttede forutsetninger er lagt til grunn (gjelder nyttevekter og varighet av eksaserbasjoner). DMP mener at de forutsetningene som tidligere er lagt til grunn er mindre relevante, og representerer et utdatert evidensgrunnlag.
- For pasienter med alvorlig, ukontrollert eosinofil astma, kan spesialistgruppens vurdering av sammenlignbarhet legges til grunn for beslutning. Eosinofil astma (anbudspopulasjonen): Med tilbudt pris (Pris 1) er årskostnadene for tezepelumab (Tezspire) [REDACTED] årskostnad for allerede innførte legemidler. [REDACTED]
- Tilleggspopulasjonen ikke-eosinofil astma med ≥ 3 årlige eksaserbasjoner: For denne populasjonen har DMP ikke presentert en IKER i metodevurderingsrapporten fordi det vurderes at datagrunnlaget er for usikkert.
- Angående T2-lav astma: DMP har ikke blitt presentert for analyser som viser at tezepelumab (Tezspire) har effekt hos pasienter med fravær av biomarkører for inflammasjon (lav EOS, lav FeNO og negativ allergistatus), dvs. T2-lav astma.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Anskaffelsen 2216 Alvorlig astma har avtalevarighet fram til 31.08.2024, og omfatter benralizumab, dupilumab og mepolizumab. Spesialistgruppen for alvorlig astma har nylig vurdert (30.08.2023) at for hovedparten av pasientene er tezepelumab (Tezspire) sammenlignbar med benralizumab, dupilumab og mepolizumab ved alvorlig, ukontrollert, T2-høy eosinofil astma mht. effekt og bivirkninger («anbudspopulasjonen»).

Dersom tezepelumab (Tezspire) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan tezepelumab tas i bruk til eosinofil astma ved oppstart av neste avtaleperiode, tentativt 01.09.2024 (anskaffelsen 2416 Alvorlig astma).

Dersom tezepelumab (Tezspire) blir besluttet innført til subgruppen med ikke-eosinofil astma med ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline: Det er ikke gjort noen separat vurdering av sammenlignbarhet med en slik subgruppe i Spesialistgruppe Alvorlig astma. Dersom tezepelumab (Tezspire) anses å ikke være sammenlignbar med noen av de innførte biologiske legemidlene ved en slik populasjon, vil tezepelumab (Tezspire) kunne tas i bruk til den aktuelle subpopulasjonen 15.04.2024, da ny pris kan gjelde fra denne dato. Dette må i så fall avklares.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: *Tezspire ingår i högkostnadsskyddet med begränsning. TLV beslutat att Tezspire ska ingå i högkostnadsskyddet med en begränsning som innebär att läkemedlet endast subventioneras för patienter med svår otillräckligt kontrollerad astma som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller allergisk astma. Beslutet gäller från och med den 24 mars 2023.*
- Danmark: *Medicinerådet anbefaler tezepelumab som tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne med svær astma med tegn på type 2-inflammation, der ikke er kontrolleret tilstrækkeligt på trods af optimeret standardbehandling (højdosis inhalationskortikosteroider samt et andet astmalægemiddel til vedligeholdelsesbehandling). Anbefalingen gælder kun voksne patienter, da der har indgået for få patienter i aldersgruppen 12-18 år, til at Medicinerådet kan vurdere effekten for disse patienter. Medicinerådet anbefaler ikke tezepelumab som tillægsvedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med svær astma uden tegn på type 2-inflammation. 26.04.2023.*
- Skottland (SMC): *Tezepelumab (Tezspire®) is accepted for restricted use within NHSScotland. SMC restriction: in adults and adolescents 12 years and older who either (i) experienced at least three exacerbations in the previous year and are not receiving maintenance treatment with oral corticosteroids or (ii) have blood eosinophils ≥ 150 cells/microlitre and are receiving maintenance treatment with oral corticosteroids. 07.08 2023*
- England (NICE/NHS): *Tezepelumab as an add-on maintenance treatment is recommended as an option for severe asthma in people 12 years and over, when treatment with high-dose inhaled corticosteroids plus another maintenance treatment has not worked well enough. It is recommended only if people:
- have had 3 or more exacerbations in the previous year, or
- are having maintenance oral corticosteroids.
Tezepelumab is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement. Stop tezepelumab if the rate of severe asthma exacerbations, or the maintenance oral corticosteroid dose, have not been reduced by at least 50 % at 12 months. There is a simple discount patient access scheme for tezepelumab. 20.04.2023.*

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Innspill fra [kliniker](#) datert 09.10.2023
3. Innspill fra [pasientforening](#) publisert 03.11.2023
4. Logg metodevurdering
5. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
6. Lenke til [metodevurderingen](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 26.02.2024

Sak til beslutning: ID2022_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling»

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling»*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 25.02.2024 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_043 Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.02.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.0.2022 oppdatert 11.05.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	19.09.2022
Dokumentasjon bestilt av DMP	14.01.2022
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos DMP	01.09.2022
Rapport ferdigstilt fra DMP	05.09.2023
Saksbehandlingstid hos DMP	250 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	14.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	26.01.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	14.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	185 dager hvorav 162 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 14. februar 2024

ID2022_043: Tezepelumab (Tezspire) som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport datert 13.09.2023, der Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tezspire i henhold til bestilling ID2022_043, og godkjent preparatomtale.

Legemidlene mepolizumab, reslizumab og benralizumab ble 28.01.2019 besluttet innført til behandling av pasienter med alvorlig, *eosinofil astma* med visse betingelser knyttet til forskrivning og evaluering. Dupilumab ble deretter besluttet innført 18.11.2019 etter en indirekte sammenligning mot mepolizumab (ID2018_101).

I eksisterende anskaffelse 2216 Alvorlig astma omtales pasientpopulasjonen som omfattes av beslutningene over som «T2-høy», basert på molekylær fenotype, og det er krav om høyt nivå av eosinofile celler for forskrivning av de biologiske legemidlene (se Vedlegg 1: Kriterier for behandling med biologiske legemidler i anskaffelsen 2216 Alvorlig astma). Behandlingsgrensen i kriteriene mht. eksaserbasjoner ved baseline, som definerer ukontrollert astma, er:

To astmaforverrelser som krevde peroral kortikosteroid behandling (OKS) i minst 3 dager eller

- i. en astmaforverrelse som førte til sykehusinnleggelse eller
- ii. astmaforverrelse ved nedtrapping av medikasjon med fast OKS
- iii. Manglende symptomkontroll (Astma kontrolltest (AKT) < 20)

Godkjent indikasjon for Tezspire er:

vedlikeholdsbehandling hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre med alvorlig astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser inhalasjonskortikosteroider i tillegg til et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling



Indikasjonen er ikke begrenset til visse fenotyper. Dagens behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis er imidlertid spesifikke for fenotyper av alvorlig astma. Dette gjør at relevant komparator for metodevurderingen av tezepelumab varierer avhengig av fenotype. De allerede innførte legemidlene som inngår i anskaffelsen 2216 Alvorlig astma, vil være komparator for tezepelumab brukt ved alvorlig eosinofil astma. Siden legemidlene anses som sammenlignbare ved denne indikasjonen, kan en kostnadsminimeringsanalyse være tilstrekkelig for å vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt for bruk av tezepelumab ved alvorlig eosinofil astma (heretter kalt anbudspopulasjonen).

Alvorlighetsgrad (APT) med dagens standardbehandling er anslått til om lag 7 QALYs for både MT-populasjonen og for ikke-eosinofil populasjon i analysene, se beskrivelse av populasjonene under.

Om DMP sin hovedanalyse

Eosinofil astma

AstraZeneca har beregnet relativ effekt mot relevante komparatorer (biologiske legemidler) basert på indirekte sammenligninger, og levert en kostnadsminimeringsanalyse for pasientgruppen med ukontrollert alvorlig astma som kan benytte de tilgjengelige biologiske legemidlene som inngår i anskaffelsen 2216 Alvorlig astma (benralizumab, dupilumab og mepolizumab).

DMP har ikke vurdert de innsendte indirekte sammenligningene eller den innsendte kostnadsminimeringsanalysen for pasientgruppen med eosinofil astma som har tilgang til behandling med biologiske legemidler i dag. Denne populasjonen er kalt anbudspopulasjonen.

Vurdering av innføring av tezepelumab for denne populasjonen vil kunne støtte seg på vurdering av sammenlignbarhet fra Spesialistgruppen for alvorlig astma gjort 30.08.2023: «For hovedparten av pasientene er tezepelumab sammenlignbar med benralizumab, dupilumab og mepolizumab ved alvorlig, ukontrollert, T2-høy eosinofil astma mht. effekt og bivirkninger». Spesialistgruppen tar forbehold om at det ikke finnes sammenlignende studier mellom de ulike virkestoffene.

Ikke-eosinofil astma

DMP har vurdert kostnadseffektiviteten av tezepelumab sammenlignet med dagens standardbehandling for følgende to pasientpopulasjoner (DMP sin hovedanalyse):

1. MT-populasjonen (pasienter *uavhengig av nivå* av eosinofile celler (EOS), ekshalert nitrogenoksid (FeNO) og helårsallergi, og som har ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline)
2. Ikke-eosinofil populasjon (pasienter med EOS < 300 celler/ μ l, uavhengig av FeNO og helårsallergi og uten kontinuerlig behandling med orale kortikosteroider (OKS), og som har ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline). DMP mener at denne pasientpopulasjonen er den som er mest relevant for en kostnadseffektivitetsanalyse, da disse pasientene faller utenfor kriteriene for bruk av de innførte biologiske legemidlene til alvorlig astma i dag.

I metodevurderingen er komparator «dagens standardbehandling» og omfatter *ikke* de biologiske legemidlene som er innført ved alvorlig astma de senere årene. Den såkalte «MT-populasjonen» består av pasienter med både eosinofil og ikke-eosinofil astma. Komparator for vurderingen av «MT-populasjonen» anses derfor av DMP å være mest relevant for *ikke-eosinofil populasjon*, dvs. for pasientgruppen der det i dag ikke er innført andre biologiske legemidler.

DMP understreker at den ikke-eosinofile subpopulasjonen utgjør en begrenset og ikke forhåndsdefinert undergruppe av studiepopulasjonen i den relevante kliniske studien. I tillegg er



pasientpopulasjonen svært heterogen og relativ effekt varierer med nivå av ulike biomarkører. Dette medfører større usikkerhet i effektestimaterne for denne analysen. Rapporten anslår at 1 000 – 1 500 personer har en ikke-eosinofil, ukontrollert, alvorlig astma i dag.

Den ikke-eosinofile populasjonen omfatter tre pasientgrupper med ulike tilgjengelige behandlingstilbud i dag. DMP har vurdert at det ikke er hensiktsmessig å beregne kostnadseffektivitet i disse pasientpopulasjonene enkeltvis, fordi det ikke finnes tilstrekkelig dokumentasjon på effekt for disse separat. DMP har imidlertid betraktninger knyttet til kostnadseffektivitet og tilgjengelig behandlingstilbud i rapporten for disse undergruppene:

- *Ikke-eosinofil T2-høy astma med forhøyet FeNO*
Pasienter med forhøyet FeNO alene omfattes av markedsføringstillatelsen til dupilumab, men FeNO-nivå er ikke et selvstendig kriterium for oppstart av behandling i henhold til anskaffelsen innen alvorlig astma i dag (det er krav om forhøyet nivå av EOS, se vedlegg 1).
- *Ikke-eosinofil T2-høy allergisk astma*
Xolair (omalizumab) har indikasjon for allergisk astma hos pasienter med påvist IgE mediert astma. Omalizumab finansieres av folketrygden (individuell stønad, blåreseptforskriften §3), men har ikke forhåndsgodkjent refusjon for bruk ved astma. Xolair er ikke metodevurdert ved denne indikasjonen.
- *T2-lav astma*

DMP vurderer at det i hovedsak er pasientene som omfattes av gruppen med høy FeNO alene og gruppen T2-lav alvorlig astma som i dag ikke har tilgjengelige behandlingstilbud utover dagens standardbehandling, og hvor det relative behovet for behandling er størst.

Pristilbud

AstraZeneca har 26.01.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser, hvorav det ene tilbudet (Pristilbud 2) er betinget:

Pristilbud 1

Dersom kun populasjonen med alvorlig, eosinofil astma (som definert av anbudspopulasjon) innføres:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
041811	Ferdigfylt sprøyte, 210 mg, 1 stk	17 108,90 NOK	
377751	Ferdigfylt penn, 210 mg, 1 stk	^	

^Maksimalpris søkt DMP i november 2023

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 223 027 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 210 mg tezepelumab s.c. hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Tezpire er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Pristilbud 2

Forutsetter, i tillegg til innføring for pasienter med alvorlig, eosinofil astma, innføring av subgruppen som har *ikke-eosinofil alvorlig astma (EOS < 300 celler/ μ l) med 3 eller flere årlige eksaserbasjoner ved baseline:*

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
041811	Ferdigfylt sprøyte, 210 mg, 1 stk	17 108,90 NOK	
377751	Ferdigfylt penn, 210 mg, 1 stk		



Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 223 027 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 210 mg tezepelumab s.c. hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Tezspire er om lag [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet – utførte analyser

Hovedanalyse

Komparator i de analysene som er utført inkluderer *ikke* de biologiske legemidlene som er innført for T2-høy, eosinofil, alvorlig ukontrollert astma, og analysene er derfor ikke så relevant for den gruppen pasienter som har tilgjengelig behandling med biologiske legemidler i dag (pasienter med eosinofil astma). I hovedanalysen inngår bla. nyttetap og varighet av eksaserbasjoner som fremgår av de kliniske studiene med tezepelumab.

I hovedanalysen har DMP for to ulike populasjoner beregnet kostnadseffektivitet av tezepelumab som vedlikeholdsbehandling i tillegg til høye doser inhalasjonskortikosteroider og et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling; MT-populasjonen med 2 eller flere eksaserbasjoner ved baseline og ikke-eosinofil populasjon med 2 eller flere eksaserbasjoner ved baseline. DMP har oppdatert beregningene med tilbudsprisen (Pristilbud 2):

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (NOK/QALY)		
	MT-populasjon ≥ 2 eks	(MT-populasjon ≥ 3 eks)	Ikke-eosinofil [^] pop. ≥ 2 eks
Maks AUP uten mva.	2 751 475 NOK/QALY	Inngår ikke i rapport	3 160 777 NOK/QALY
Pristilbud 2 Avtalepris mottatt 26.01.2024 (RHF-AUP eks mva.)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[^] Pasienter med EOS < 300 celler/μl har typisk en lavere eksaserbasjonsrate enn pasienter med EOS ≥ 300 celler/μl og har samtidig mindre effekt av behandling med tezepelumab, noe som gjør at IKER blir høyere for denne gruppen (ikke-eosinofil populasjon).

DMP sine scenarionalyser

Av hensyn til likebehandling ift. tidligere innførte biologiske legemidler til behandling av alvorlig astma, har DMP i scenarionalyser lagt til grunn lavere nytteverdi under forverrelser og en annen varighet av forverrelsesstadier, tilsvarende metodevurderingen som lå til grunn for innføring av Nucala (ID2016_089) i 2018. Disse endringene gir lavere IKER enn i hovedanalysen over.

DMP har oppdatert beregningene med tilbudspris (Pristilbud 2):

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (NOK/QALY)		
	MT-populasjon ≥ 2 eks	MT-populasjon ≥ 3 eks	Ikke-eosinofil [^] pop. ≥ 2 eks
Maks AUP uten mva.	2 283 378 NOK/QALY	1 664 775 NOK/QALY	2 665 237 NOK/QALY
Pristilbud 2 Avtalepris mottatt 26.01.2024 (RHF-AUP eks mva.)	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[^] Pasienter med EOS < 300 celler/ μ l har typisk en lavere eksaserbasjonsrate enn pasienter med EOS \geq 300 celler/ μ l og har samtidig mindre effekt av behandling med tezepelumab, noe som gjør at IKER blir høyere for denne gruppen (ikke-eosinofil populasjon).

Vurdering av kostnadseffektivitet i ulike (sub)populasjoner

Eosinofil astma

For anbudspopulasjonen (T2 høy, eosinofil, alvorlig ukontrollert astma) har spesialistgruppen uttalt følgende (30.08.2023):

For hovedparten av pasientene er tezepelumab, sammenlignbar med benralizumab, dupilumab og mepolizumab ved alvorlig ukontrollert T2-høy, eosinofil astma mht. effekt og bivirkninger. Spesialistgruppen tar imidlertid forbehold om at dette er usikkert da det ikke finnes direkte sammenlignende studier mellom virkestoffene.

Legemiddelkostnaden for de allerede innførte biologiske legemidlene til alvorlig, eosinofil astma ligger mellom [redacted] RHF-AUP med gjeldende avtalepriser.

Med tilbudt Pris 1 (uten forbehold) er årskostnadene for behandling med tezepelumab [redacted]

Subpopulasjoner med ikke-eosinofil astma, inndelt etter fenotype

DMP har videre følgende vurdering av kostnadseffektiviteten for subpopulasjonene for ikke-eosinofil, alvorlig astma:

- Ikke-eosinofil T2-høy astma med *forhøyet FeNO alene* har trolig tilsvarende eller noe bedre kostnadseffektivitet sammenlignet med MT-populasjonen og populasjon med eosinofil T2-høy astma *uten* forhøyet FeNO. Størrelse på populasjonen med forhøyet FeNO alene er svært usikker.
- Ikke-eosinofil T2-høy *allergisk* astma: DMP mener at kostnadseffektiviteten trolig tilsvarer kostnadseffektivitet for MT-populasjonen (IKER for MT-populasjonen med \geq 2 eksaserbasjoner ved baseline er [redacted] i hovedanalysen og [redacted] i scenarioanalysen med Pristilbud 2).
- T2-lav astma (fravær av biomarkører for inflammasjon): DMP mener at kostnadseffektiviteten trolig er dårligst i denne gruppen. DMP har ikke blitt presentert for analyser som viser at tezepelumab har effekt hos pasienter med fravær av biomarkører for inflammasjon (lav EOS, lav FeNO og negativ allergistatus), dvs. T2-lav astma.

Datasettet som DMP legger til grunn for pasientpopulasjonen med ikke-eosinofil astma i hovedanalysen er basert på 443 pasienter, dvs. om lag 42 % av intention to treat (ITT)-populasjon.

Subpopulasjoner med ikke-eosinofil astma, inndelt etter alvorlighet

AstraZeneca har tilbudt en lavere pris (Pristilbud 2) som gjelder under forutsetning av at tezepelumab også innføres for subpopulasjonen *med ikke-eosinofil astma med 3 eller flere eksaserbasjoner ved baseline*, i tillegg til innføring for pasienter med eosinofil astma som dekkes av dagens anbudspopulasjon.

DMP har ikke presentert noen IKER for denne subpopulasjonen, da svært få av disse pasientene omfattes av studiepopulasjonen, og resultater av en analyse på denne subpopulasjonen anses som



svært usikre. Pasientgrunnlaget er i utgangspunktet begrenset av at MT-populasjonen kun utgjør 75 % av ITT-populasjonen. Subgruppen med ikke-eosinofil alvorlig astma er ytterligere begrenset og selektert i forhold til studiepopulasjonen. Selekterer man i tillegg på ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline, utgjør aktuelle pasienter fra den kliniske studien kun 172 av totalt 1 061 pasienter i ITT-populasjonen (16 %).

En IKER i denne populasjonen vil trolig ligge et sted mellom IKER for MT-populasjon med ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline og IKER for ikke-eosinofil populasjon med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline.



DMP har beregnet at det etter 5 år er om lag 556 pasienter med ikke-eosinofil astma med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline. Det er usikkert hvor mange av disse pasientene som har ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline, men DMP antar at det er færre enn halvparten.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for populasjonen som i dag har tilgang til de biologiske legemidlene som omfattes av anskaffelsen 2216 Alvorlig astma. En eventuell innføring av Tezpire til denne populasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemiddelet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for ikke-eosinofil populasjon med maksimalpriser, og oppdatert budsjettberegningene med tilbudte priser. Gitt at tezepelumab blir innført for ikke-eosinofil populasjon med hhv ≥ 2 og ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline (anslått til 566 pasienter i det femte budsjettåret), blir budsjettkonsekvensene:

Pris	Budsjettkonsekvenser Ikke-eosinofil populasjon
Maks AUP inkl. mva. Ikke-eosinofil populasjon med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline	124 millioner NOK
Oppdatert med avtalepris Pris 2 mottatt 26.01.2024 inkl. mva. Ikke-eosinofil populasjon med ≥ 2 årlige eksaserbasjoner ved baseline	
Avtalepris Pris 2 mottatt 26.01.2024 inkl. mva. Ikke-eosinofil populasjon med ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Anskaffelsen 2216 Alvorlig astma har avtalevarighet fram til 31.08.2024, og omfatter benralizumab, dupilumab og mepolizumab.

Spesialistgruppen for alvorlig astma har nylig vurdert (30.08.2023) at for hovedparten av pasientene er tezepelumab sammenlignbar med benralizumab, dupilumab og mepolizumab ved alvorlig, ukontrollert, T2-høy eosinofil astma mht. effekt og bivirkninger («anbudspopulasjonen»).



Dersom tezepelumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan tezepelumab tas i bruk til *eosinofil astma* ved oppstart av neste avtaleperiode, tentativt 01.09.2024 (anskaffelsen 2416 Alvorlig astma).

Dersom tezepelumab blir besluttet innført til subgruppen med *ikke-eosinofil astma med ≥ 3 årlige eksaserbasjoner ved baseline*:

Det er ikke gjort noen separat vurdering av sammenlignbarhet med en slik subgruppe i Spesialistgruppe Alvorlig astma. Dersom tezepelumab anses å *ikke* være sammenlignbar med noen av de innførte biologiske legemidlene ved en slik populasjon, vil tezepelumab kunne tas i bruk til den aktuelle subpopulasjonen 15.04.2024, da ny pris kan gjelde fra denne dato. Dette må i så fall avklares.

Informasjon om refusjon av tezepelumab (Tezspire) i andre land

Sverige¹: Tezspire ingår i högkostnadsskyddet med begränsning. TLV beslutat att Tezspire ska ingå i högkostnadsskyddet med en begränsning som innebär att läkemedlet *endast subventioneras för patienter med svår otillräckligt kontrollerad astma som kännetecknas av förhöjda nivåer av eosinofiler och FeNO eller allergisk astma*. Beslutet gäller från och med den 24 mars 2023.

Danmark²: Medicinrådet **anbefaler** tezepelumab som tillägsvedligeholdelsesbehandling til voksne med *svær astma med tegn på type 2-inflammation*, der ikke er kontrolleret tilstrækkeligt på trods af optimeret standardbehandling (højdosis inhalationskortikosteroider samt et andet astmalægemiddel til vedligeholdelsesbehandling). Anbefalingen gælder kun voksne patienter, da der har indgået for få patienter i aldersgruppen 12-18 år, til at Medicinrådet kan vurdere effekten for disse patienter.

Medicinrådet **anbefaler ikke** tezepelumab som tillägsvedligeholdelsesbehandling til voksne patienter med svær astma *uden tegn på type 2-inflammation*. 26.04.2023.

Skottland (SMC)³: Tezepelumab (Tezspire®) is accepted for restricted use within NHSScotland. SMC restriction: in adults and adolescents 12 years and older who either (i) experienced **at least three** exacerbations in the previous year and are not receiving maintenance treatment with oral corticosteroids or (ii) have blood eosinophils ≥ 150 cells/microlitre and are receiving maintenance treatment with oral corticosteroids. 07.08 2023

England (NICE/NHS)⁴: Tezepelumab as an add-on maintenance treatment is recommended as an option for severe asthma in people 12 years and over, when treatment with high-dose inhaled corticosteroids plus another maintenance treatment has not worked well enough. It is recommended only if people:

- have had **3 or more exacerbations** in the previous year, or
- are having maintenance oral corticosteroids.

Tezepelumab is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement. Stop tezepelumab if the rate of severe asthma exacerbations, or the maintenance oral

¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-03-29-tezspire-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=tezspire>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/q-t/tezepelumab-tezspire-svaer-astma>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tezepelumab-tezspire-full-smc2541/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta880/chapter/1-Recommendations>



corticosteroid dose, have not been reduced by at least 50% at 12 months. There is a simple discount patient access scheme for tezepelumab. 20.04.2023.

Oppsummering

Det foreligger en metodevurdering utført av DMP som først og fremst belyser kostnadseffektiviteten for ulike (sub)populasjoner med alvorlig, ukontrollert *ikke-eosinofil* astma. Her er det også gjort scenarioanalyser der tidligere benyttede forutsetninger er lagt til grunn (gjelder nyttevekter og varighet av eksaserbasjoner). For pasienter med alvorlig, ukontrollert *eosinofil* astma, kan spesialistgruppens vurdering av sammenlignbarhet legges til grunn for beslutning.

Eosinofil astma (anbudspopulasjonen): Med tilbudt pris (Pris 1) er årskostnadene for tezepelumab **██████████** årskostnad for allerede innførte legemidler.

Ikke-eosinofil astma med ≥ 3 årlige eksaserbasjoner: For denne populasjonen har DMP ikke beregnet IKER, men med tilbudt pris (Pristilbud 2) vil IKER vil anslagsvis ligge mellom **██████████**

Angående T2-lav astma: DMP har ikke blitt presentert for analyser som viser at tezepelumab har effekt hos pasienter med fravær av biomarkører for inflammasjon (lav EOS, lav FeNO og negativ allergistatus), dvs. T2-lav astma.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	14.08.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.08.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	26.01.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	185 dager hvorav 162 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.

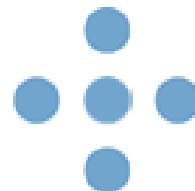
Vedlegg 1: Kriterier for behandling med biologiske legemidler i anskaffelsen 2216 Alvorlig astma



Vedlegg 1: Kriterier for behandling med biologiske legemidler i anskaffelsen 2216 Alvorlig astma

Bruk av legemidlene i rangeringen betinger følgende kriterier (alle pkt. 1-6 innfridd):

- 1) Astmabehandling på GINA trinn 4 eller 5.
- 2) Ukontrollert astma (a eller b)
 - a) De siste 12 måneder minst:
 - b) to astmaforverrelser som krevde peroral kortikosteroid behandling (OKS) i minst 3 dager eller
 - i) en astmaforverrelse som førte til sykehusinnleggelse eller
 - ii) astmaforverrelse ved nedtrapping av medikasjon med fast OKS
 - iii) Manglende symptomkontroll (Astma kontrolltest (AKT) < 20)
- 3) Eosinofili (a eller b)
 - a) Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 300 celler per mikroliter.
 - b) Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 150 celler per mikroliter under vedvarende systemisk kortikosteroidbehandling.
- 4) Grunnbehandling og vedlikeholdsbehandling skal følge de norske behandlingsretningslinjene.
- 5) Medikamentene skal forskrives av spesialist i lungesykdommer. Til barn skal medikamentene foreskrives av spesialist i barnesykdommer med erfaring i behandling av alvorlig astma hos barn.
- 6) Evaluering av effekt av behandlingen og vurdering av om behandlingen skal fortsette eller avbrytes skal foretas halvårlig.



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 030 – 2024 ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN)

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_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Dupilumab (Dupixent) innføres ikke til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN).
2. Det er ønskelig å ta behandlingen i bruk, men firma har ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN).

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN)

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.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at dupilumab (Dupixent) ikke innføres til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN).

Det er ønskelig å ta behandlingen i bruk, men firma har ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert 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 bruksområde for et allerede innført legemiddel. I henhold til bestilling har Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvens for ID2022_114 dupilumab (Dupixent) til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN), i henhold til godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Sanofi.

Tidligere beslutninger i Beslutningsforum

Behandling med dupilumab er tidligere innført i Nye metoder til følgende indikasjoner:

- Behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år ([ID2017 055](#), [ID2018_113](#), [ID2019 082](#))
- Behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år ([ID2019 015](#)).
- Behandling av atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år ([ID2020 036](#)).

- Behandling av barn (fra 0,5 til 6 års alder) med alvorlig atopisk dermatitt ([ID2023_059](#))

For alvorlig atopisk dermatitt gjelder: Behandlingen skal gjennomføres i tråd med Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi

- Behandling av moderat til alvorlig astma ([ID2018_101](#))
- Behandling til barn \geq fra 6- 11 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon (ID2021_121).

For alvorlig astma gjelder: Grunnbehandling og vedlikeholdsbehandling skal følge gjeldende retningslinjer for behandling av alvorlig astma. Evaluering av effekt av behandlingen og vurdering av om behandlingen skal fortsette eller avbrytes skal foretas halvårlig.

- Tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper ([ID2019_068](#))

For alvorlig kronisk bihulebetennelse gjelder: Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende kriterier (retningslinjer) for initiering og seponering av behandling:

Dupilumab omfattes av åpen anbudskonkurranse for legemidler til behandling av alvorlig atopisk dermatitt og for legemidler til behandling av alvorlig astma.

Det er her kommet et innspill fra pasientforening og et innspill fra kliniker som er vurdert.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen

Prurigo nodularis (PN) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom karakterisert av mange, vanligvis symmetrisk lokaliserte fortykkede og kløende papler eller knuter i huden. Utslettet utvikles etter kløing, som regel på ben, armer, rygg og/eller nakke. Kløen er intens, ofte periodevis, og resulterer i dannelse av små betennelses-kuler og sår med fare for infeksjoner. Kløen er så plagsom at det kan gå betydelig utover livskvalitet, og sykdommen kan føre til søvnløshet. Årsaken til denne hudsykdommen er ukjent, men kan være assosiert med systemiske eller nevrologiske sykdommer som medfører hudkløe som f.eks. atopisk eksem, kronisk nyresvikt og diabetes. Tilstanden er relativt sjelden og forekommer i alle aldersgrupper, men hyppigst hos eldre.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at prurigo nodularis for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Ifølge de medisinske fagekspertene er ikke den eksakte insidensen av PN kjent, og det er derfor vanskelig å anslå hvor mange som diagnostiseres hvert år. DMP mener en antagelse om at 150 pasienter starter det første året (oppheftingspopulasjon), og deretter 50 nye pasienter i året (insidens) vil være aktuelle for behandling med dupilumab (Dupixent) er rimelig basert på anslagene fra fagekspertene.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke nasjonale behandlingsretningslinjer for PN. Behandlingen går ut på å lindre kløen. Det er viktig at underliggende eller assosierte sykdommer som kan gi kløe avdekkes og behandles. Forebyggende tiltak som hindrer kløe og uttørring av huden kan være til hjelp. Kløen behandles som regel med kortisonkremer og antihistaminer. Smertestillende medisiner og

antidepressiver kan ha effekt og bidra til bedre søvn. UV-lysbehandling er et aktuelt alternativ som benyttes mest hos eldre pasienter. Ved uttalte og alvorlige plager kan immundempende medisiner som ciklosporin og metotreksat være aktuelle.

De medisinske fagekspertene mener dupilumab vil være aktuell behandling for pasienter uten tilstrekkelig symptomlindring på eller kontraindikasjoner/intoleranser for topikale kortikosteroider/ kalsinevrinhemmere, og etter at UV-lysbehandling er forsøkt.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Dupilumab (Dupixent) er indisert til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN).

Virkningsmekanisme

Dupilumab (Dupixent) er et biologisk legemiddel som hjelper kroppen med å bekjempe betennelsesreaksjoner. Den virker ved å blokkere signalstoffene interleukin-4 (IL-4) og interleukin-13 (IL-13), som spiller en sentral rolle i type-2- betennelsesreaksjoner hos pasienter med atopisk dermatitt og prurigo nodularis. Ved å blokkere IL-4 og IL-13 kan Dupilumab (Dupixent) redusere betennelsen og lindre symptomene forbundet med disse tilstandene.

Dosering

Anbefalt startdose til voksne er 600 mg (2 subkutane injeksjoner på 300 mg), etterfulgt av 300 mg gitt hver 2. uke. Kan brukes med eller uten topikale kortikosteroider. Behandlingsstopp skal vurderes hos pasienter som ikke har vist respons etter 24 ukers behandling.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for dupilumab (Dupixent).

Effektdokumentasjon

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at dupilumab (Dupixent) har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). I metodevurderingen vurderes relativ effekt og sikkerhet av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis.

Effekt og sikkerhet av dupilumab (Dupixent) i kombinasjon med BSC sammenlignet med BSC er dokumentert i de randomiserte, dobbeltblindede, fase 3 studiene PRIME og PRIME2.

Studiene inkluderte 311 pasienter med moderat til alvorlig PN. BSC er relevant sammenligningsgrunnlag for å vurdere relativ effekt i norsk klinisk praksis.

- Resultatene fra studiene viste at ca. 59 % av pasientene som fikk behandling med dupilumab (Dupixent) fikk en bedring i den intense kløen¹ sammenlignet med 19 % av pasientene som fikk placebo.

Innsendt dokumentasjon viste også en forbedring i de andre skåringsverktøyene som antall noder, livskvalitet mm. Denne effekten må fremskrives i den helseøkonomiske modellen.

Ettersom PRIME og PRIME2 hadde svært kort oppfølgingstid (24 uker) er det lagt til grunn at effekten over tid vil være tilsvarende for pasienter med en annen dermatologisk sykdom, atopisk dermatitt.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med dupilumab (Dupixent) i kombinasjon med BSC i gjennomsnitt får 0,3 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med BSC over hele tidshorisonten i den helseøkonomiske modellen (50 år).

¹ Bedring i WI-NRS \geq 4 poeng.

Dupilumab (Dupixent) gjør at den intense kløen i paplene eller knutene i huden blir mindre, og at utslettet blir bedre, og dette gir pasienten en helsegevinst i form av økt livskvalitet. Det er ikke antatt noe endring i dødelighet.

De medisinske fagekspertene anser dupilumab (Dupixent) som et trygt legemiddel, selv om det ikke finnes langtidsdata ved prurigo nodularis. Dupilumab (Dupixent) foretrekkes fremfor annen systemisk behandling, som i dag brukes offlabel, på grunn av bivirkningsprofilen. Ingen alvorlige bivirkninger ble observert i dupilumab (Dupixent)-armen. Reduksjon i kostnader som følge av bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske modellen

Helseøkonomi

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Sanofi og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i denne. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Dupilumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 391 961	1 027 439	364 522
Totale QALYs	12,136	11,808	0,328
Totale leveår	18,94	18,94	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		1 110 184	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		0	

DMPs vurdering av ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med dupilumab er 12 656 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med BSC, uønskede hendelser og oppfølging (legebesøk, sykehusinnleggelse, UV-lysbehandling mm.). Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsforløp med dupilumab (Dupixent) i kombinasjon med BSC er ca. 1,4 mill. NOK per pasient (diskontert). Dette er 350 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med BSC. DMP har estimert at merkostnad for dupilumab (Dupixent) i kombinasjon med BSC sammenliknet med BSC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er: 1,1 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

DMPs vurdering av usikkerhet

Dupilumab (Dupixent) er sammenlignet direkte med relevant komparator i multisenter, fase III, dobbeltblindede, randomiserte og placebokontrollerte studier. Det at de to studiene har svært kort oppfølgingstid for en sykdom som er kronisk er en stor svakhet, siden vi dermed ikke kan si noe om langtidseffekten av dupilumab (Dupixent) sammenlignet med BSC for pasienter med PN. Parametere som har stor innvirkning på IKER, er ulike antagelser om effekt på lang sikt hos pasientene som får respons av henholdsvis dupilumab og BSC. I modellen er langtidseffekt basert på data fra studier av dupilumab (Dupixent) ved atopisk dermatitt (AD). Selv om medisinske fagekspertene har påpekt at PN og AD er sammenlignbare, kan det fremdeles være sykdomsspesifikke forskjeller som gjør at langtidsresponsen på dupilumab (Dupixent) er annerledes for pasienter med PN enn AD. De medisinske fagekspertene har gitt innspill på at en pasient som blir innlagt på sykehus, ofte blir liggende i flere døgn eller uker for å få seriebehandling. Økt antall dager på sykehus vil redusere IKER. BSC i de kliniske studiene og modellen avviker noe fra norsk klinisk praksis. Pasienter i norsk klinisk praksis kan få sterke TCS, okklusjon, UV-behandling og systemiske terapier, mens dette ikke var tillatt i studiene. Det er derfor en risiko for at komparatorarmen i studiene er underbehandlet og relativt effekt overestimert. De medisinske fagekspertene foreslår at lignende start- og stoppkriterier som i dag gjelder for dupilumab (Dupixent) ved AD, også kan innføres ved PN. Skåringsverktøy må i så fall tilpasses PN.

NYE METODER

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

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

Oslo, 07.02.2024

Sak til beslutning: ID2022_114: Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_114: Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 07.02.2024 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_114 Dupilumab (Dupixent) til behandling hos voksne som er kandidater for systemisk behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis (PN)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	18.08.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.09.2022
Dato for markedsføringstillatelse for indikasjonen	12.12.2022
Dokumentasjon bestilt av DMP	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos DMP	31.03.2023
Rapport ferdigstilt fra DMP	22.01.2024
Saksbehandlingstid hos DMP	297 dager, hvorav 72 dager i påvente av opplysninger fra firma.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	21.12.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.12.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.01.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.01.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	37 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 35 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	31.01.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 26. januar 2024

ID2022_114: Dupilumab (Dupixent) til behandling av moderat til alvorlig prurigo nodularis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 22.01.2024 samt godkjent SPC for Dupixent. Metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med dupilumab sammenlignes med støttebehandling (BSC).

Prurigo nodularis (PN) er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som kan medføre intens kløe og påvirke livskvalitet og funksjonsevne i betydelig grad. Dupilumab er et biologisk legemiddel som hjelper kroppen med å bekjempe betennelsesreaksjoner ved å blokkere signalstoffene interleukin-4 (IL-4) og interleukin-13 (IL-13).

De medisinske fagekspertene mener dupilumab vil være aktuell behandling for pasienter uten tilstrekkelig symptomlindring på eller kontraindikasjoner/intoleranser for topikale kortikosteroider/kalsinevrinhemmere, og etter at UV-lysbehandling er forsøkt. Dersom dupilumab innføres, kan det være aktuelt med kriterier for start og stopp av behandlingen¹.

Det er antatt at om lag 50 nye pasienter vil være aktuelle for behandling med dupilumab hvert år, med en opphentingspopulasjon på om lag 150 pasienter det første året.

Behandling med dupilumab er tidligere innført i nye metoder til følgende indikasjoner:

- Behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år (ID2017_055, ID2018_113, ID2019_082)
- Behandling av moderat til alvorlig astma (ID2018_101)
- Behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos pasienter i alder 12 til og med 17 år (ID2019_015).

¹ Medisinske fagekspertene har foreslått lignende startkriterier for PN som i dag gjelder for atopisk dermatitt.



- Tilleggsbehandling til intranasale kortikosteroider for behandling hos voksne med alvorlig kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (ID2019_068)
- Behandling av atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år (ID2020_036).
- Behandling til barn \geq fra 6- 11 år som tillegg til vedlikeholdsbehandling av alvorlig astma med type 2-inflammasjon (ID2021_121).
- Behandling av barn (fra 0,5 til 6 års alder) med alvorlig atopisk dermatitt (ID2023_059)

Dupilumab omfattes av åpen anbudskonkurranse for legemidler til behandling av alvorlig atopisk dermatitt og for legemidler til behandling av alvorlig astma.

Pristilbud

Sanofi har 15.01.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
132633	Dupixent 300 mg, ferdigfylt sprøyte 2 ml, 2 stk.	15 819,60 NOK	
183645	Dupixent 200 mg, ferdigfylt sprøyte 1,14 ml, 2 stk.	15 819,60 NOK	
582151	Dupixent 300 mg, ferdigfylt penn 2 ml, 2 stk.	15 819,60 NOK	
124588	Dupixent 200 mg, ferdigfylt penn 1,14 ml, 2 stk.	15 819,60 NOK	

████████████████████ Dette tilsvarer årskostnader på ██████████ og 214 130 NOK det første behandlingsåret, og ██████████ og 206 220 NOK i påfølgende år, med henholdsvis tilbudt RHF-AUP og maks AUP. Årskostnaden er beregnet med en innledende dosering på 600 mg dupilumab og deretter 300 mg dupilumab annenhver uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Dupixent er om lag ██████████ RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for dupilumab sammenlignet med BSC som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 110 184 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 15.01.2024 uten mva.	████████████████████

DMP har beregnet at aktuell pasientpopulasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5,5 QALY.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 29 millioner NOK
Avtalepris mottatt 15.01.2024 inkl. mva.	████████████████████



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom dupilumab blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av dupilumab (Dupixent) i andre land

Sverige: Innført med begrensning i oktober 2023.

«Subventioneras för patienter med prurigo nodularis när konventionell systemisk behandling gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig.»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-10-20-dupixent-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-for-ytterligare-en-patientgrupp.html?query=dupixent>

Danmark: Innført med begrensning og start- stoppkriterier i november 2023

«Medicinerådet anbefaler dupilumab til voksne patienter med moderat til svær prurigo nodularis (PN), som er en sjælden, kronisk hudsygdom. Anbefalingen omfatter patienter med utilstrækkelig effekt af lokalbehandling og mindst en anden systemisk behandling afprøvet i mindst tre måneder. Anbefalingen omfatter ikke andre typer af prurigo (kløe).»

«Kriterier for opstart, monitorering og seponering kan læses her: [Medicinerådets kriterier for opstart, monitorering og seponering for dupilumab til moderat til svær prurigo nodularis](#)»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/d/dupilumab-dupixent-prurigo-nodularis>

Skottland (SMC): Pågående vurdering.

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-full-smc2598/>

England (NICE/NHS): Ingen tilgjengelig informasjon

Oppsummering

Med tilbudt pris er kostnad per QALY for Dupixent sammenlignet med BSC, til behandling av PN, [redacted] gitt sykdommens alvorlighet.

Dersom Dupixent innføres vil det kunne være aktuelt å innføre kriterier for start og stopp av behandlingen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	21.12.2023	Endelig rapport mottatt 24.01.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.12.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	16.01.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	26.01.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	37 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 35 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 031 – 2024 ID2023_103 Natalizumab som brobehandling for pasienter med multipel sklerose (MS) som skal starte eller skifte til behandling med CD-20 antistoffer

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_103 Natalizumab som brobehandling for pasienter med multipel sklerose (MS) som skal starte eller skifte til behandling med CD-20 antistoffer.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Natalizumab innføres som brobehandling for pasienter med multipel sklerose (MS) som skal starte eller skifte til behandling med CD-20 antistoffer. Natalizumab kan brukes i den perioden som er nødvendig for å gjennomføre vaksinasjoner.
2. Aktuelle pasienter er MS-pasienter med generelt øket risiko for infeksjon som:
 - eldre (>65 år)
 - pasienter med hjertesykdom, lungesykdom, diabetes, eller annen kronisk sykdom som gir økt infeksjonstendens
 - pasienter med en høy invaliditetsgrad (EDSS >6, dvs oftest avhengig av ganghjelpemidler i det daglige).
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2023_103 Natalizumab som brobehandling for pasienter med multipel sklerose (MS) som skal starte eller skifte til behandling med CD-20 antistoffer.*

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_103 Natalizumab som brobehandling for pasienter med multippel sklerose (MS) som skal starte eller skifte til behandling med CD-20 antistoffer

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 natalizumab innføres som brobehandling for pasienter med multippel sklerose (MS) som skal starte eller skifte til behandling med CD-20 antistoffer. Natalizumab kan brukes i den perioden som er nødvendig for å gjennomføre vaksinasjoner.

Aktuelle pasienter er MS-pasienter med generelt øket risiko for infeksjon som:

- eldre (>65 år)
- pasienter med hjertesykdom, lungesykdom, diabetes, eller annen kronisk sykdom som gir økt infeksjonstendens
- pasienter med en høy invaliditetsgrad (EDSS >6, dvs oftest avhengig av ganghjelpemidler i det daglige).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Det vises til forslag om nasjonal metodevurdering publisert 07.11.2023, beslutning i Bestillerforum 22.01.2024 ([Sak 029-24](#)), samt godkjente preparatomtaler.

I denne saken er det kun bestilt et prisnotat. Det er for tiden to tilbydere av natalizumab i Norge, Biogen som har originalpreparatet natalizumab (Tysabri) og Sandoz som nylig har lansert biotilsvarende natalizumab (Tyruko).

Beslutninger i Beslutningsforum

På bakgrunn av en fullstendig metodevurdering utført av Folkehelseinstituttet foreligger følgende beslutning i Beslutningsforum for behandling med natalizumab til RRMS, 18.11.2019([Sak 120-2019](#))

1. Bruken av følgende legemidler til behandling av relapserende remitterende MS (RRMS) kan videreføres:
 - Dimetylfumarat (Tecfidera)
 - Teriflunomid (Aubagio)
 - Kladrinin (Mavenclad)
 - Alemtuzumab (Lemtrada)
 - Interferoner og glatirameracetat
2. Bruken av følgende legemidler til behandling av RRMS begrenses til kun pasienter som allerede behandles med disse legemidlene:
 - Fingolimod (Gilenya)
 - Natalizumab (Tysabri)
3. Det skal ikke startes ny behandling med legemidlene fingolimod og natalizumab.
4. Beslutningene gjelder fra 1. desember 2019.

I etterkant av denne beslutningen har behandling med natalizumab vært til vurdering i Nye metoder ved flere anledninger. Det foreligger flere beslutninger:

Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon ([ID2021 019](#)) 27.09.2021 (Sak 117-2021).

1. Natalizumab sc (Tysabri) innføres ikke til relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).
2. Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at natalizumab (Tysabri) til subkutan injeksjon har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingsoalternativer til bruk ved behandling av RRMS.

Natalizumab (Tysabri) for undergrupper av pasienter med attakkpreget multipel sklerose (RRMS) ([ID2019 142](#)) 30.03.2020 (Sak 029-2020).

1. Natalizumab (Tysabri®) innføres ikke til behandling av følgende undergrupper av pasienter med RRMS:
 - pasienter som har annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom
 - pasienter som har immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker
 - pasienter med behandlingssvikt på både rituksimab og kladrinin
2. Det er manglende dokumentasjon på klinisk effekt av natalizumab til pasienter i disse undergruppene.
3. Med tilbudt pris er kostnaden ved innføring av natalizumab til behandling av pasienter i disse undergruppene fortsatt for høy.

Natalizumab (Tysabri) til behandling av pasienter med relapserende remitterende multipel sklerose og økt risiko for alvorlig forløp av covid 19. [ID2021 149](#) 22.11.2021(Sak 158-2021)

1. Natalizumab til infusjon (Tysabri inf) innføres midlertidig til behandling av pasienter med RRMS som skal starte sykdomsmodulerende behandling og har økt risiko for alvorlig forløp av covid-19, som ikke er bærere av John-Cunningham (JC)-virus, og med en eller flere av følgende risikofaktorer:

- Alder over 50 år
- Hjertesykdom, hypertensjon, overvekt eller diabetes
- Ervervet eller medfødt immunsvikt
- Kreftsykdom (unntatt basalcellecarcinom)
- Kronisk nyre- eller leversykdom

2. Beslutningen gjelder kun midlertidig bruk av natalizumab infusjon til nevnte risikogrupper, og natalizumab subkutan skal ikke benyttes. Ny vurdering kan gjøres ved endret risikobilde.

3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Beslutninger i Bestillerforum

Henvendelse om revurdering av metodevurdering (revurdering av ID2021_019)

ID2021_124, 20.06.2022 (Sak128-22):

1. Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en ny nasjonal metodevurdering av Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) - formulering til subkutan injeksjon og forlenget doseringsintervall. Firma bes om å sende inn et nytt forslag til Bestillerforum for nye metoder når det foreligger en godkjenning for en oppdatert dosering for subkutan formulering fra det europeiske legemiddelverket (EMA).

Natalizumab (Tysabri) til behandling til MS pasienter med behov for vaksiner eller med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner (MS-pasienter med annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom og diabetes mellitus og alder > 55-60 år). ID2020_024 22.06.2020 (Sak 099-20).

1. Saken ikke tas opp til ny vurdering før prisen senkes vesentlig eller det foreligger nye, relevante data for pasientgruppen.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Behandling med aktuelt legemiddel – aktuelt forslag

Forslaget om natalizumab til brobehandling for pasienter med multippel sklerose som skal starte eller skifte til behandling med CD20-antistoffer kommer fra klinikere i spesialistgruppen tilknyttet anbud for levering av legemidler til behandling av MS.

I forslaget står det:

- Behandling med rituksimab er svært effektiv, og andelen som må skifte behandling på grunn av bivirkninger eller behandlingssvikt er lavere enn for andre sykdomsbegrensende MS-legemidler.
- Den største utfordringen for å kunne opprettholde rituksimab-behandling hos den enkelte er øket infeksjonsrisiko. Registerstudier har vist signifikant økt risiko for alvorlige infeksjoner (definert som infeksjoner behandlet i sykehus) hos MS-pasienter som behandles med rituksimab.
- Samtidig viser data, blant annet fra covidpandemien, at behandling med rituksimab gir nedsatt humoral vaksinerespons. Dermed er det et stort behov for å få gjennomført vaksinasjoner før behandlingsstart med rituksimab, spesielt hos undergrupper av MS-pasientene som har øket risiko for ulike infeksjoner. Vaksinasjonsprosessen kan ta noen måneder, og i denne perioden har pasientene behov for annen effektiv MS-sykdomsbegrensning, med et medikament som ikke nedsetter vaksinasjonseffekten.
- Natalizumab har begge disse to viktige egenskapene, og ville dermed kunne brukes som en slik «overgangsbehandling». Når det har gått tilstrekkelig tid til at pasienten kan forventes å ha en god vaksinerespons kan en deretter starte med rituksimab-behandling.

For de aller fleste vil et halvt år være tilstrekkelig til å ha gjennomført nødvendige vaksinasjoner.

- Gruppene som ville være aktuelle for en slik overgangsbehandling i påvente av vaksine/vaksinerespons ville være MS-pasienter med generelt øket risiko for infeksjon, som eldre (>65 år), pasienter med hjertesykdom, lungesykdom, diabetes, eller annen kronisk sykdom som gir økt infeksjonstendens, samt pasienter med en høy invaliditetsgrad (EDSS >6, dvs oftest avhengig av ganghjelpemidler i det daglige).

Alvorlighet og prognosetap er ikke beregnet

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas ca. 60 pasienter vil være aktuelle for brobehandling med natalizumab hvert år.

Godkjente indikasjoner:

Natalizumab (Tyruko og Tysabri) er indisert som sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) for følgende pasientgrupper:

- Pasienter med svært aktiv sykdom til tross for et fullstendig og adekvat behandlingsregime med minst én sykdomsmodifiserende behandling (for unntak og opplysninger om utvaskingsperioder, se pkt. 4.4 og 5.1 i preparatomtalen).

eller

- Pasienter med raskt utviklende, alvorlig RRMS, definert ved to eller flere funksjonsnedsettende anfall i løpet av ett år, og med én eller flere gadoliniumladende lesjoner påvist ved magnetisk resonanstomografi (MR) av hjernen eller en signifikant økning i T2-lesjonmengden sammenlignet med tidligere MR av nyere dato.

Virkningsmekanisme

Natalizumab et monoklonalt antistoff som bindes til alfa4-subenheten av humane integriner, som er sterkt uttrykt på overflaten av alle leukocytter, med unntak av nøytrofile. MS forårsaker betennelse i hjernen, som skader nervecellene når aktiverte T-lymfocytter krysser blod-hjernebarrieren. Natalizumab forhindrer at de hvite blodcellene kommer over i hjernen. Blokking av de molekylære interaksjonene mellom alfa4beta1 og bindingsstedene reduserer inflammasjonsaktiviteten i hjernen ved MS og hemmer ytterligere rekruttering av immunceller til inflammert vev. Dermed reduseres nydannelsen eller forstørringen av MS-lesjoner. Dette gjør at nerveskaden forårsaket av MS blir mindre.

Dosering

Tysabri 300 mg administreres ved intravenøs infusjon én gang hver 4. uke. Fortsatt behandling må revurderes nøye hos pasienter som ikke viser tegn på terapeutisk nytte av behandlingen etter 6 måneder.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for natalizumab ([Tyruko](#)) og ([Tysabri](#)).

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Sandoz har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet er ikke beregnet

Budsjettkonsekvenser

I forslaget om nasjonal metodevurdering antas det at 60 pasienter er aktuelle for brobehandling med natalizumab hvert år, og at for de aller fleste vil behandling i 6 måneder være tilstrekkelig.

Dette innebærer årlige utgifter for spesialisthelsetjenesten i forbindelse med brobehandling med natalizumab på henholdsvis [REDACTED] RHF-AUP for natalizumab (Tyruko) og ca. 6 695 000 maks AUP for natalizumab (Tysabri). Det er ikke tatt hensyn til at brobehandling med natalizumab eventuelt erstatter bruk av andre legemidler dersom det innføres.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom natalizumab som brobehandling innføres i Beslutningsforum, kan behandlingen gis fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon for aktuell pasientpopulasjon.
- Danmark: Ingen tilgjengelig informasjon for aktuell pasientpopulasjon.
- Skottland (SMC): Ingen tilgjengelig informasjon for aktuell pasientpopulasjon.
- England (NICE/NHS): Ingen tilgjengelig informasjon for aktuell pasientpopulasjon.

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 26.02.2024

Sak til beslutning: Natalizumab til brobehandling for pasienter med multipel sklerose som skal starte eller skifte til behandling med CD20-antistoffer.

Herved oversendes en sak til beslutning: *Natalizumab til brobehandling for pasienter med multipel sklerose som skal starte eller skifte til behandling med CD20-antistoffer.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.02.2024 klarert at prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2023_103 Natalizumab som brobehandling for pasienter med multipel sklerose som skal starte eller skifte behandling med CD-20 antistoffer

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	01.11.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.01.2024 oppdatert 12.02.2024 kun prisnotat
Dato for markedsføringstillatelse for indikasjonen	NA
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Det er ikke sendt prisforespørsel til leverandørene i denne saken
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	N/A
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	14.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	24 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	19.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 14. februar 2024

ID2023_103: Natalizumab som brobehandling for pasienter med multipel sklerose som skal starte eller skifte til behandling med CD20-antistoffer

Bakgrunn

Det vises til forslag om nasjonal metodevurdering datert 27.10.2023, beslutning i Bestillerforum 22.01.2024 samt godkjente preparatomtaler. I denne saken er det kun bestilt et prisnotat.

Det er for tiden to tilbydere av natalizumab i Norge, Biogen som har originalpreparatet natalizumab (Tysabri) og Sandoz som nylig har lansert biotilsvarende natalizumab (Tyruko). Natalizumab har indikasjon for sykdomsmodifiserende monoterapi hos voksne med svært aktiv relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).

På bakgrunn av en fullstendig metodevurdering utført av Folkehelseinstituttet foreligger følgende beslutning i Beslutningsforum fra 18.11.2019, som omfatter behandling med natalizumab til RRMS:

1. Bruken av følgende legemidler til behandling av relapserende remitterende MS (RRMS) kan videreføres:
 - Dimetylfumarat (Tecfidera)
 - Teriflunomid (Aubagio)
 - Kladrinin (Mavenclad)
 - Alemtuzumab (Lemtrada)
 - Interferoner og glatirameracetat
2. Bruken av følgende legemidler til behandling av RRMS begrenses til kun pasienter som allerede behandles med disse legemidlene:
 - Fingolimod (Gilenya)
 - Natalizumab (Tysabri)
3. Det skal ikke startes ny behandling med legemidlene fingolimod og natalizumab.
4. Beslutningene gjelder fra 1. desember 2019.



¹ I etterkant av denne beslutningen har behandling med natalizumab vært til vurdering i Nye metoder ved flere anledninger. Følgende beslutninger foreligger:

- **ID2021_019 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon.**

Beslutning i Beslutningsforum 27.09.2021:

1. Natalizumab sc (Tysabri) innføres ikke til relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).
2. Prisen på legemiddelet er for høy. Det er ikke dokumentert at natalizumab (Tysabri) til subkutan injeksjon har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn tilsvarende behandlingalternativer til bruk ved behandling av RRMS.

- **ID2021_124 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon (revurdering av ID2021_019)**

Beslutning i Bestillerforum 20.06.2022:

1. Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en ny nasjonal metodevurdering av Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS) - formulering til subkutan injeksjon og forlenget doseringsintervall. Firma bes om å sende inn et nytt forslag til Bestillerforum for nye metoder når det foreligger en godkjenning for en oppdatert dosering for subkutan formulering fra det europeiske legemiddelverket (EMA).

- **ID2019_142 Natalizumab (Tysabri) for undergrupper av pasienter med attackpreget multipel sklerose (RRMS).**

Beslutning i Beslutningsforum 30.03.2020:

1. Natalizumab (Tysabri®) innføres ikke til behandling av følgende undergrupper av pasienter med RRMS:
 - pasienter som har annen autoimmun sykdom, som Crohns sykdom
 - pasienter som har immunsvikt som følge av sin MS-sykdom eller av andre årsaker
 - pasienter med behandlingssvikt på både rituksimab og cladribin
2. Det er manglende dokumentasjon på klinisk effekt av natalizumab til pasienter i disse undergruppene.
3. Med tilbudt pris er kostnaden ved innføring av natalizumab til behandling av pasienter i disse undergruppene fortsatt for høy.

- **ID2020_024 Natalizumab (Tysabri) til behandling til MS pasienter med behov for vaksiner eller med særlig høy risiko for alvorlig forløp av infeksjoner (MS-pasienter med annen alvorlig sykdom som KOLS, hjertesykdom og diabetes mellitus og alder > 55-60 år).**

Beslutning i Bestillerforum 22.06.2020:

1. Saken tas ikke opp til ny vurdering før prisen senkes vesentlig eller det foreligger nye, relevante data for pasientgruppen.

¹ Lenke til beslutning: <https://www.nyemetoder.no/metoder/natalizumab-tysabri>



- **ID2021_149: Natalizumab (Tysabri) til behandling av pasienter med relapserende remitterende multippel sklerose og økt risiko for alvorlig forløp av covid 19.**

Beslutning i Beslutningsforum 22.11.2021:

1. Natalizumab til infusjon (Tysabri inf) innføres midlertidig til behandling av pasienter med RRMS som skal starte sykdomsmodulerende behandling og har økt risiko for alvorlig forløp av covid-19, som ikke er bærere av John-Cunningham (JC)-virus, og med en eller flere av følgende risikofaktorer:
 - Alder over 50 år
 - Hjertesykdom, hypertensjon, overvekt eller diabetes
 - Ervervet eller medfødt immunsvikt
 - Kreftsykdom (unntatt basalcellecarcinom)
 - Kronisk nyre- eller leversykdom
2. Beslutningen gjelder kun midlertidig bruk av natalizumab infusjon til nevnte risikogrupper, og natalizumab subkutan skal ikke benyttes. Ny vurdering kan gjøres ved endret risikobilde.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Forslaget om natalizumab til brobehandling for pasienter med multippel sklerose som skal starte eller skifte til behandling med CD20-antistoffer kommer fra klinikere i spesialistgruppen tilknyttet anbud for levering av legemidler til behandling av MS. I forslaget står det:

«Behandling med rituksimab er svært effektiv, og andelen som må skifte behandling på grunn av bivirkninger eller behandlingssvikt er lavere enn for andre sykdomsbegrensende MS-legemidler. Den største utfordringen for å kunne opprettholde rituksimab-behandling hos den enkelte er øket infeksjonsrisiko. Registerstudier har vist signifikant økt risiko for alvorlige infeksjoner (definert som infeksjoner behandlet i sykehus) hos MS-pasienter som behandles med rituksimab. Samtidig viser data, blant annet fra covidpandemien, at behandling med rituksimab gir nedsatt humoral vaksinerespons. Dermed er det et stort behov for å få gjennomført vaksinasjoner før behandlingsstart med rituksimab, spesielt hos undergrupper av MS-pasientene som har øket risiko for ulike infeksjoner. Vaksinasjonsprosessen kan ta noen måneder, og i denne perioden har pasientene behov for annen effektiv MS-sykdomsbegrensing, med et medikament som ikke nedsetter vaksinasjonseffekten. Natalizumab har begge disse to viktige egenskapene, og ville dermed kunne brukes som en slik «overgangsbehandling». Når det har gått tilstrekkelig tid til at pasienten kan forventes å ha en god vaksinerespons kan en deretter starte med rituksimab-behandling. For de aller fleste vil et halvt år være tilstrekkelig til å ha gjennomført nødvendige vaksinasjoner.»

I forslaget står det også: *«Gruppene som ville være aktuelle for en slik overgangsbehandling i påvente av vaksine/vaksinerespons ville være MS-pasienter med generelt øket risiko for infeksjon, som eldre (>65 år), pasienter med hjertesykdom, lungesykdom, diabetes, eller annen kronisk sykdom som gir økt infeksjonstendens, samt pasienter med en høy invaliditetsgrad (EDSS >6, dvs oftest avhengig av ganghjelpemidler i det daglige)»*

Det antas ca. 60 pasienter vil være aktuelle for brobehandling med natalizumab hvert år.

Til det pågående anbudet (2305 MS) som varer til 30.04.2024 har Sandoz levert tilbud på natalizumab (Tyruko), [REDACTED]



Pristilbud

Per i dag foreligger følgende priser på natalizumab:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
545662	Tyruko 300 mg, Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 1 stk hetteglass 15 ml.	17 119,50 NOK	
056915	Tysabri 300 mg, Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning, 1 stk hetteglass 15 ml.	17 119,50 NOK	

Dette tilsvarer følgende kostnader for behandling med Tyruko:

Årskostnad: [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 223 165 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 300 mg intravenøs infusjon hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Tyruko er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Dette tilsvarer følgende kostnader for behandling med Tysabri:

Årskostnad: 223 165 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 300 mg intravenøs infusjon hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Tysabri er om lag 18 600 NOK maks AUP.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet av behandling med natalizumab sammenlignet med relevante komparatorer er ikke beregnet.

Budsjettkonsekvenser

I forslaget om nasjonal metodevurdering antas det at 60 pasienter er aktuelle for brobehandling med natalizumab hvert år, og at for de aller fleste vil behandling i 6 måneder være tilstrekkelig.

Dette innebærer årlige utgifter for spesialisthelsetjenesten i forbindelse med brobehandling med natalizumab på henholdsvis [REDACTED] for Tyruko og ca. 6 695 000 maks AUP for Tysabri. Det er ikke tatt hensyn til at brobehandling med natalizumab eventuelt erstatter bruk av andre legemidler dersom det innføres.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom natalizumab som brobehandling innføres i Beslutningsforum, kan behandlingen gis fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av natalizumab i andre land

Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon for aktuell pasientpopulasjon.

Danmark: Ingen tilgjengelig informasjon for aktuell pasientpopulasjon.

Skottland (SMC): Ingen tilgjengelig informasjon for aktuell pasientpopulasjon.

England (NICE/NHS): Ingen tilgjengelig informasjon for aktuell pasientpopulasjon.



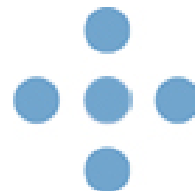
Oppsummering

Dersom man beslutter å innføre natalizumab som brobehandling for pasienter med multipel sklerose som skal starte eller skifte til behandling med CD20-antistoffer, i henhold til innsendt forslag, vil dette medføre årlige legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten på [REDACTED] RHF-AUP og ca. 6,7 millioner NOK maks AUP for henholdsvis Tyruko og Tysabri.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	Det ble bestilt kun et prisnotat i Bestillerforum 22.01.2024. Bestillingen ble endret i Bestillerforum 12.02.2024 (kun endring av tittel).
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	N/A	Det er ikke sendt prisforespørsel til leverandørene i denne saken
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	N/A	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	24 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 032 – 2024 ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Krisantaspase (Erwinase) innføres i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli.
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, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_007 *Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli.*

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli

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 krisantaspase (Erwinase) innføres i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Det vises til bestilling i Bestillingsforum 20.02.2023, hvor det kun er bestilt prisnotat, metodevarsel datert 09.12.2022, samt godkjente preparatomtaler. Bestillingen ble bestemt endret i Nye metoder 22.02.2024, slik at det foreligger separate bestillinger for Erwinase og Enrylaze.

Det er to preparater med virkestoffet krisantaspase som har nylig fått markedsføringstillatelse i Norge:

- krisantaspase (Erwinase), pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
- krisantaspase (Enrylaze), injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Fra metodevarslet er følgende hentet:

- «Lymfekreftsykdom som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller

lymfoblastisk lymfom (LBL). ALL/LBL er en heterogen tilstand og behandlingen må individualiseres.

- Behandling består av cytostatika, hvor asparaginase inngår i flere behandlingsprotokoller, og eventuelt strålebehandling.
- Det foreligger nasjonale retningslinjer som omfatter behandling av ALL/LBL.
- Krisantaspase er en rekombinant form av enzymet asparaginase. Krisantaspase virker ved å bryte ned aminosyren asparagin, som celler trenger for å danne proteiner. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) i størst grad fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel.»

Innspill til Nye metoder fra kliniske fagmiljøer tilsier at bruk av pegylert asparaginase (pegaspargase) er etablert behandling ved ALL/LBL. Krisantaspase brukes til pasienter med sikker hypersensitivitesreaksjon eller stille inaktivering etter bruk av pegaspargase, og vil dermed ikke brukes som førstelinjebehandling.

Behandling med krisantaspase (Erwinase) er etablert i klinisk praksis og har vært brukt som uregistrert legemiddel, og har også vært omfattet av anbudskonkurranse for uregistrerte legemidler (2207).

Erwinase og Enrylaze har nå fått markedsføringstillatelse og omfattes dermed av åpen anbudskonkurranse for onkologi ikke-patenterte legemidler (2407gj).

Til 2407gj anbudet har:

- Campus Pharma levert tilbud på krisantaspase (Erwinase).

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon for Erwinase

I kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli

Bestilling: ID2023_007: Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier

Virkningsmekanisme

Asparaginase er et enzym som katalyserer omdannelsen av aminosyren L-asparagin til L-asparaginsyre og ammoniakk. Den farmakologiske effekten av Enrylaze er basert på dreping av leukemiceller på grunn av utarming av plasmaasparagin. Leukemiske celler med lavt uttrykk av asparaginsyntetase har redusert evne til å syntetisere asparagin og er derfor avhengig av en eksogen kilde til asparagin for å overleve.

Dosering Erwinase

Den anbefalte dosen er 25 000 enheter/m² intramuskulært eller intravenøst, tre ganger ukentlig (mandag, onsdag, fredag) i to uker, for å erstatte hver dose med pegaspargase eller hver syklus av behandlingen med asparaginase.

Behandlingen kan ytterligere tilpasses i henhold til lokal protokoll.

Ettersom det er sett store forskjeller i asparaginaseaktivitet hos barn, er det mulig at den optimale dosen av krisantaspase varierer mellom pasienter. Det anbefales derfor at asparaginasenivået kontrolleres slik at dosen kan tilpasses individuelt

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for krisantaspase [Erwinase](#).

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Campus Pharma har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet i denne saken.

Kostnadssammenligning

Det er vist en kostnadssammenligning mellom Erwinase og Enrylaze som har samme virkestoff (krisantaspase), men forskjellig legemiddelform. Det antas at den kliniske effekten av Erwinase og Enrylaze er sammenlignbar, og at behandlingen gis i to uker, for å erstatte hver dose med pegaspargase eller hver syklus av behandlingen med asparaginase.

Budsjettkonsekvenser

Behandling med krisantaspase til ALL/LBL har vært etablert i klinisk praksis i Norge i mange år, og en eventuell innføring vil ha små budsjettvirkninger. Tall fra Farmastat viser at Erwinase har omsatt for ca. 13 millioner NOK AIP siste 12 måneder. Tilbudt pris på Erwinase [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Erwinase blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunkt for aktuell indikasjon.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen tilgjengelig informasjon.
- Danmark: ingen tilgjengelig informasjon.
- Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon.
- England (NICE/NHS): ingen tilgjengelig informasjon.

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

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

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

Oslo, 26.02.2024

Sak til beslutning: ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 25.02.2024 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	08.12.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20.03.2023 kun prisnotat
Godkjent markedsføringstillatelse:	15.01.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Campus Pharma: 05.02.2024
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	Campus Pharma: 15.02.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	334 dager hvorav 71 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 263 dager.
Saken oversendt RHFene til beslutning	19.02.2024
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 23.02.2024

ID2023_007: Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli - Revidert

Bakgrunn

Det vises til bestilling i Bestillingsforum 20.02.2023, hvor det kun er bestilt prisnotat. Det vises også til metodevarsel datert 09.12.2022, samt godkjente preparatomtaler.

Det er to preparater¹ med virkestoffet krisantaspase som har markedsføringstillatelse i Norge:

- krisantaspase (Erwinase)², pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
- krisantaspase (Enrylaze)³, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Bestillingen var i utgangpunktet: «ID2023_007: Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier».

Bestillingen ble bestemt endret i Nye metoder 22.02.2024, slik at det foreligger separate bestillinger for Erwinase og Enrylaze med følgende bestillingsordlyd:

- ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli
- Krisantaspase (Enrylaze) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase

¹ Preparatene har ikke overlappende indikasjonsordlyd

² MT dato 15.09.2023

³ MT dato 13.06.2023



Fra metodevarslet⁴ er følgende hentet: «Lymfekreftsykdom som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller lymfoblastisk lymfom (LBL). ALL/LBL er en heterogen tilstand og behandlingen må individualiseres. Behandling består av cytostatika, hvor asparaginase inngår i flere behandlingsprotokoller, og eventuelt strålebehandling. Det foreligger nasjonale retningslinjer som omfatter behandling av ALL/LBL. Krisantaspase er en rekombinant form av enzymet asparaginase. Krisantaspase virker ved å bryte ned aminosyren asparagin, som celler trenger for å danne proteiner. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) i størst grad fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel.»

Innspill til Nye metoder fra kliniske fagmiljøer tilsier at bruk av pegylert asparaginase (pegaspargase) er etablert behandling ved ALL/LBL. Krisantaspase brukes til pasienter med sikker hypersensitivitesreaksjon eller stille inaktivering etter bruk av pegaspargase, og vil dermed ikke brukes som førstelinjebehandling.

Behandling med krisantaspase (Erwinase) er etablert i klinisk praksis og har vært brukt som uregistrert legemiddel, og har også vært omfattet av anbudskonkurranse for uregistrerte legemidler (2207j). Erwinase og Enrylaze har nå fått markedsføringstillatelse og omfattes dermed av åpen anbudskonkurranse for onkologi ikke-patenterte legemidler (2407gj). Til 2407gj anbudet har Campus Pharma levert tilbud på krisantaspase (Erwinase). Jazz Pharmaceuticals har ikke levert tilbud på krisantaspase (Enrylaze) til 2407gj anbudet.

Pristilbud

Campus Pharma har 15.02.2024 levert følgende pris på Erwinase:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
428863	Erwinase, pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, 10 000E, 5 stk hetteglass.	69 191,10 NOK	

Dosering med Erwinase er også avhengig av kroppsoverflate. Kostnad per uke for voksne⁵ med dosering 25 000 enheter/m² tre ganger per uke, i henhold til SPC, blir [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 207 573 NOK med maks AUP. Tilsvarende blir kostnad per uke for barn⁶ [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 124 544 NOK med maks AUP. Kostnadene er beregnet med samme antagelser for kroppsoverflate og svinn som for Enrylaze.

⁴ https://www.nyemetoder.no/4aee8b/siteassets/documents/forslag/id2023_007-krisantaspase-som-del-av-et-kjemoterapeutisk-regime-til-beh.-av-all-og-lbl-metodevarsel.pdf

⁵ Antatt kroppsoverflate på 1,73 m²

⁶ Antatt alder 9 år med gjennomsnittlig kroppsoverflate på 1,07 m²



Jazz Pharmaceuticals har 15.01.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende pris på Enrylaze:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
528741	Enrylaze, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, 10 mg/0,5 ml, 3 stk hetteglass.	80 703,70 NOK	

Dosering med Enrylaze er avhengig av kroppsoverflate, og dermed også av alder. Kostnad per uke for voksne blir da [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 511 123 NOK med maks AUP, med dosering 25 mg/m² to ganger per uke og 50 mg/m² en gang per uke, i henhold til SPC. Tilsvarende kostnad per uke for barn bli [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 322 815 NOK med maks AUP. Kostnadene er beregnet med svinn der det antas at gjenværende rester i hetteglass etter behandling kasseres.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet i denne saken.

Kostnadssammenligning

Erwinase og Enrylaze har samme virkestoff (krisantaspase), men forskjellig legemiddelform og forskjellig indikasjonordlyd. Det antas at den kliniske effekten av Erwinase og Enrylaze er sammenlignbar, og at behandlingen gis i to uker, for å erstatte hver dose med pegaspargase eller hver syklus av behandlingen med asparaginase⁷.

Legemiddelkostnader for 2-ukers behandling med Erwinase og Enrylaze, for voksne og barn, er vist i tabellen under. Kostnadene er beregnet med svinn og med tilsvarende antagelser om kroppsoverflate som beskrevet over.

Preparat	2-ukers kostnad for voksne RHF AUP inkl mva	2-ukers kostnad for barn RHF AUP inkl mva
Erwinase (krisantaspase)	[redacted]	[redacted]
Enrylaze (krisantaspase)	[redacted]	[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Behandling med krisantaspase til ALL/LBL har vært etablert i klinisk praksis i Norge i mange år, og en eventuell innføring vil ha små budsjettvirkninger. Tall fra Farmastat viser at Erwinase har omsatt for ca. 13 millioner NOK AIP siste 12 måneder. Tilbudt pris på Erwinase [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Erwinase blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunkt for aktuell indikasjon.

⁷ I henhold til SPC for Erwinase



Informasjon om refusjon av krisantaspase i andre land

Sverige: ingen tilgjengelig informasjon.

Danmark: ingen tilgjengelig informasjon.

Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon.

England (NICE/NHS): ingen tilgjengelig informasjon.

Oppsummering

Det er kun bestilt prisnotat i denne saken. Bruk av krisantaspase er etablert i klinisk praksis til behandling av ALL/LBL, og behandling har blitt gitt ved bruk av uregistrerte legemidler. Nå er to preparater med virkestoff krisantaspase tilgjengelig med markedsføringstillatelse i Norge. Dette er Enrylaze og Erwinase. Med tilbudte priser (RHF AUP) er behandling [redacted] gitt antagelsene som beskrevet i dette notatet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	Bestilling 20.03.2023. Endret 22.02.2024
Henvendelse til leverandører om prisopplysninger	Jazz Pharmaceuticals: 16.11.2023 Campus Pharma: 05.02.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandører mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	Jazz Pharmaceuticals: 15.01.2024 Campus Pharma: 15.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	23.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	341 dager hvorav 71 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 270 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 033 - 2024 ID2023_106 Krisantaspase (Enrylase) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_106 Krisantaspase (Enrylase) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Krisantaspase (Enrylase) innføres ikke som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_106 Krisantaspase (Enrylase) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase.

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_106 Krisantaspase (Enrylase) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase

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 krisantaspase (Enrylase) ikke innføres som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase.

Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert 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

Det vises til bestilling i Bestillingsforum 20.02.2023, hvor det kun er bestilt prisnotat, metodevarsel datert 09.12.2022, samt godkjente preparatomtaler. Bestillingen ble bestemt endret i Nye metoder 22.02.2024, slik at det foreligger separate bestillinger.

Det er to preparater med virkestoffet krisantaspase som har markedsføringstillatelse i Norge. Preparatene har ikke overlappende indikasjonsordlyd.

- krisantaspase (Erwinase), pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
- krisantaspase (Enrylase), injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Fra metodevarslet er følgende hentet:

- «Lymfekreftsykdom som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller

lymfoblastisk lymfom (LBL). ALL/LBL er en heterogen tilstand og behandlingen må individualiseres.

- Behandling består av cytostatika, hvor asparaginase inngår i flere behandlingsprotokoller, og eventuelt strålebehandling.
- Det foreligger nasjonale retningslinjer som omfatter behandling av ALL/LBL.
- Krisantaspase er en rekombinant form av enzymet asparaginase. Krisantaspase virker ved å bryte ned aminosyren asparagin, som celler trenger for å danne proteiner. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) i størst grad fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel.»

Innspill til Nye metoder fra kliniske fagmiljøer tilsier at bruk av pegylert asparaginase (pegaspargase) er etablert behandling ved ALL/LBL. Krisantaspase brukes til pasienter med sikker hypersensitivitesreaksjon eller stille inaktivering etter bruk av pegaspargase, og vil dermed ikke brukes som førstelinjebehandling.

Behandling med krisantaspase (Erwinase) er etablert i klinisk praksis og har vært brukt som uregistrert legemiddel, og har også vært omfattet av anbudskonkurranse for uregistrerte legemidler (2207).

Erwinase og Enrylaze har nå fått markedsføringstillatelse og omfattes dermed av åpen anbudskonkurranse for onkologi ikke-patenterte legemidler (2407gj). Til 2407gj anbudet har ikke Jazz Pharmaceuticals levert tilbud på krisantaspase (Enrylaze)

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon for Enrylaze

Som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase.

Bestilling: ID2023_007: Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastlymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier

Virkningsmekanisme

Asparaginase er et enzym som katalyserer omdannelsen av aminosyren L-asparagin til L-asparaginsyre og ammoniakk. Den farmakologiske effekten av Enrylaze er basert på dreping av leukemiceller på grunn av utarming av plasmaasparagin. Leukemiske celler med lavt uttrykk av asparaginsyntetase har redusert evne til å syntetisere asparagin og er derfor avhengig av en eksogen kilde til asparagin for å overleve.

Dosering Enrylaze

Den anbefalte dosen av Enrylaze er:

- hver 48. time • 25 mg/m² intramuskulært eller intravenøst eller
- mandag/onsdag/fredag
- 25 mg/m² intramuskulært mandag og onsdag, og 50 mg/m² intramuskulært fredag, eller
- 25 mg/m² intravenøst mandag og onsdag, og 50 mg/m² intramuskulært fredag, eller
- 25 mg/m² intravenøst mandag og onsdag, og 50 mg/m² intravenøst fredag

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for krisantaspase ([Enrylaze](#)).

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Jazz Pharmaceuticals har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet i denne saken.

Kostnadssammenligning

Erwinase og Enrylaze har samme virkestoff (krisantaspase), men forskjellig legemiddelform. Det antas at den kliniske effekten av Erwinase og Enrylaze er sammenlignbar, og at behandlingen gis i to uker, for å erstatte hver dose med pegaspargase eller hver syklus av behandlingen med asparaginase.

Budsjettkonsekvenser

Behandling med krisantaspase til ALL/LBL har vært etablert i klinisk praksis i Norge i mange år, og en eventuell innføring vil ha små budsjettvirkninger. Tall fra Farmastat viser at Erwinase har omsatt for ca. 13 millioner NOK AIP siste 12 måneder. Tilbudt pris på Enrylaze [REDACTED]

Med tilbudte priser (RHF AUP) er behandling med [REDACTED], gitt antagelsene som beskrevet i dette notatet.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Enrylaze blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i rutinemessig bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for onkologi ikke patenterte legemidler, tentativt i oktober 2026

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen tilgjengelig informasjon.
- Danmark: ingen tilgjengelig informasjon.
- Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon.
- England (NICE/NHS): ingen tilgjengelig informasjon.

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 26.02.2024

Sak til beslutning: ID2023_106 Krisantaspase (Enrylaze) som del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_106 Krisantaspase (Enrylaze) som del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 25.02.2024 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2023_106 Krisantaspase (Enrylase) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemoder.no	08.12.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20.03.2023 kun prisnotat
Godkjent markedsføringstillatelse:	15.09.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Jazz Pharmaceuticals: 16.11.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	Jazz Pharmaceuticals: 15.01.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	334 dager hvorav 71 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 263 dager.
Saken oversendt RHFene til beslutning	19.02.2024
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 23.02.2024

ID2023_106 Krisantaspase (Enrylaze) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase

Bakgrunn

Det vises til bestilling i Bestillingsforum 20.02.2023, hvor det kun er bestilt prisnotat. Det vises også til metodevarsel datert 09.12.2022, samt godkjente preparatomtaler.

Det er to preparater¹ med virkestoffet krisantaspase som har markedsføringstillatelse i Norge:

- krisantaspase (Erwinase)², pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
- krisantaspase (Enrylaze)³, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Bestillingen var i utgangpunktet: «ID2023_007: Krisantaspase som del av et kjemoterapeutisk regime til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og barn som har utviklet hypersensitivitet for eller stille inaktivering av asparaginase fra E. coli-bakterier».

Bestillingen ble bestemt endret i Nye metoder 22.02.2024, slik at det foreligger separate bestillinger for Erwinase og Enrylaze med følgende bestillingsordlyd:

- ID2023_007 Krisantaspase (Erwinase) i kombinasjon med andre kjemoterapeutika for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet til E. coli-asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra E. coli
- Krisantaspase (Enrylaze) som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og

¹ Preparatene har ikke overlappende indikasjonsordlyd

² MT dato 15.09.2023

³ MT dato 13.06.2023



pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor E. coli-derivert asparaginase

Fra metodevarslet⁴ er følgende hentet: «Lymfekreftsykdom som utgår fra rasktvoksende, umodne lymfatiske celler har store likhetstrekk enten sykdommen kalles akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) eller lymfoblastisk lymfom (LBL). ALL/LBL er en heterogen tilstand og behandlingen må individualiseres. Behandling består av cytostatika, hvor asparaginase inngår i flere behandlingsprotokoller, og eventuelt strålebehandling. Det foreligger nasjonale retningslinjer som omfatter behandling av ALL/LBL. Krisantaspase er en rekombinant form av enzymet asparaginase. Krisantaspase virker ved å bryte ned aminosyren asparagin, som celler trenger for å danne proteiner. Det rammer visse celler (bl.a. leukemiske lymfoblaster) i størst grad fordi de ikke selv kan danne tilstrekkelig asparagin og derfor er avhengig av eksogen tilførsel.»

Innspill til Nye metoder fra kliniske fagmiljøer tilsier at bruk av pegylert asparaginase (pegaspargase) er etablert behandling ved ALL/LBL. Krisantaspase brukes til pasienter med sikker hypersensitivitesreaksjon eller stille inaktivering etter bruk av pegaspargase, og vil dermed ikke brukes som førstelinjebehandling.

Behandling med krisantaspase (Erwinase) er etablert i klinisk praksis og har vært brukt som uregistrert legemiddel, og har også vært omfattet av anbudskonkurranse for uregistrerte legemidler (2207j). Erwinase og Enrylaze har nå fått markedsføringstillatelse og omfattes dermed av åpen anbudskonkurranse for onkologi ikke-patenterte legemidler (2407gj). Til 2407gj anbudet har Campus Pharma levert tilbud på krisantaspase (Erwinase). Jazz Pharmaceuticals har ikke levert tilbud på krisantaspase (Enrylaze) til 2407gj anbudet.

Pristilbud

Jazz Pharmaceuticals har 15.01.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende pris på Enrylaze:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
528741	Enrylaze, injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, 10 mg/0,5 ml, 3 stk hetteglass.	80 703,70 NOK	

Dosering med Enrylaze er avhengig av kroppsoverflate, og dermed også av alder. Kostnad per uke for voksne⁵ blir da [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 511 123 NOK med maks AUP, med dosering 25 mg/m² to ganger per uke og 50 mg/m² en gang per uke, i henhold til SPC. Tilsvarende kostnad per uke for barn⁶ bli [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 322 815 NOK med maks AUP. Kostnadene er beregnet med svinn der det antas at gjenværende rester i hetteglass etter behandling kasseres.

⁴ https://www.nyemetoder.no/4aee8b/siteassets/documents/forslag/id2023_007-krisantaspase-som-del-av-et-kjemoterapeutisk-regime-til-beh.-av-all-og-lbl-metodevarsel.pdf

⁵ Antatt kroppsoverflate på 1,73 m²

⁶ Antatt alder 9 år med gjennomsnittlig kroppsoverflate på 1,07 m²



Campus Pharma har 15.02.2024 levert følgende pris på Erwinase:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
428863	Erwinase, pulver til injeksjons- /infusjonsvæske, oppløsning, 10 000E, 5 stk hetteglass.	69 191,10 NOK	

Dosering med Erwinase er også avhengig av kroppsoverflate. Kostnad per uke for voksne med dosering 25 000 enheter/m² tre ganger per uke, i henhold til SPC, blir [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 207 573 NOK med maks AUP. Tilsvarende blir kostnad per uke for barn [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 124 544 NOK med maks AUP. Kostnadene er beregnet med samme antagelser for kroppsoverflate og svinn som for Enrylaze.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet i denne saken.

Kostnadssammenligning

Erwinase og Enrylaze har samme virkestoff (krisantaspase), men forskjellig legemiddelform og forskjellig indikasjonordlyd. Det antas at den kliniske effekten av Erwinase og Enrylaze er sammenlignbar, og at behandlingen gis i to uker, for å erstatte hver dose med pegaspargase eller hver syklus av behandlingen med asparaginase⁷.

Legemiddelkostnader for 2-ukers behandling med Erwinase og Enrylaze, for voksne og barn, er vist i tabellen under. Kostnadene er beregnet med svinn og med tilsvarende antagelser om kroppsoverflate som beskrevet over.

Preparat	2-ukers kostnad for voksne RHF AUP inkl mva	2-ukers kostnad for barn RHF AUP inkl mva
Erwinase (krisantaspase)	[redacted]	[redacted]
Enrylaze (krisantaspase)	[redacted]	[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Behandling med krisantaspase til ALL/LBL har vært etablert i klinisk praksis i Norge i mange år, og en eventuell innføring vil ha små budsjettvirkninger. Tall fra Farmastat viser at Erwinase har omsatt for ca. 13 millioner NOK AIP siste 12 måneder. Tilbudt pris på Enrylaze [redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Enrylaze blir besluttet innført av Beslutningsforum kan legemiddelet tas i rutinemessig bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for onkologi ikke patenterte legemidler, tentativt i oktober 2026.

⁷ I henhold til SPC for Erwinase



Informasjon om refusjon av krisantaspase i andre land

Sverige: ingen tilgjengelig informasjon.

Danmark: ingen tilgjengelig informasjon.

Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon.

England (NICE/NHS): ingen tilgjengelig informasjon.

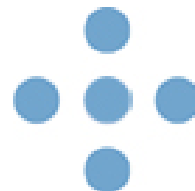
Oppsummering

Det er kun bestilt prisnotat i denne saken. Bruk av krisantaspase er etablert i klinisk praksis til behandling av ALL/LBL, og behandling har blitt gitt ved bruk av uregistrerte legemidler. Nå er to preparater med virkestoff krisantaspase tilgjengelig med markedsføringstillatelse i Norge. Dette er Enrylaze og Erwinase. Med tilbudte priser (RHF AUP) er behandling [redacted] gitt antagelsene som beskrevet i dette notatet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	Bestilling 20.03.2023. Endret 22.02.2024
Henvendelse til leverandører om prisopplysninger	Jazz Pharmaceuticals: 16.11.2023 Campus Pharma: 05.02.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandører mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	Jazz Pharmaceuticals: 15.01.2024 Campus Pharma: 15.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	23.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	341 dager hvorav 71 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 270 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 034 - 2024 ID2021_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel)

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_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) innføres ikke til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).
2. Prisen på behandlingen er altfor høy og står ikke i et rimelig forhold til dokumentert nytte.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at avalglukosidase alfa (Nexviadyme) ikke innføres til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).

Prisen på behandlingen er altfor høy og står ikke i et rimelig forhold til dokumentert nytte.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt legemiddel i Nye metoder.

Bestillerforum ga oppdrag om en kostnad-nyttevurdering av avalglukosidase alfa (Nexviadyme) den 22.03.2021 (Sak 065-21). Sanofi kom i desember 2021 med innspill om at oppdraget burde endres til en forenklet metodevurdering (løp A) med alglukosidase alfa (Myozyme) som sammenligningsalternativ.

Bestillerforum besluttet 14.02.2022 (Sak 034-22) å opprettholde oppdraget gitt 22.03.2021, og skriver: *Dagens behandling, alglukosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert. Prisen er høy, og det er lite trolig at alglukosidase alfa er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling. Alglukosidase alfa kan derfor ikke godtas som eneste komparator i analysen.*

DMP mottok dokumentasjon 03.11.2023 til metodevurdering av avalglukosidase alfa (Nexviadyme). Sanofi har valgt alglukosidase alfa (Myozyme) som komparator i innsendt dokumentasjon, og har levert en kostnadsminimeringsanalyse av avalglukosidase alfa (Nexviadyme) vs. alglukosidase alfa.

Innsendt dokumentasjon er dermed ikke i samsvar med bestillingen fra Bestillerforum, og heller ikke med DMPs [retningslinjer](#) for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurderinger av legemidler.

DMP har oppsummert tilgjengelig dokumentasjon om avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til behandling av pasienter med Pompes sykdom.

Det er mottatt et innspill fra firma som er vurdert.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen

Pompes sykdom er en sjelden, arvelig, nevromuskulær sykdom som skyldes mangel på enzymet syre-alfaglukosidase, som normalt bryter ned glykogen i cellene. Når dette enzymet mangler eller ikke viser tilstrekkelig aktivitet, vil glykogen hoppe opp og over tid skade cellenes normale funksjon. Sykdommen kjennetegnes av gradvis svekkelse i muskulatur, og mest uttalt er svikt i skjelett- og respirasjonsmuskulatur, som ubehandlet kan gi økende funksjonshemming inkludert avhengighet av rullestol og pusteassistanse, og risiko for prematur død grunnet respirasjonssvikt. Sykdomsforløpet er imidlertid svært varierende. Pompes sykdom deles inn i to hovedgrupper; spedbarnsform (infantile-onset Pompe disease, IOPD) og voksen form (late-onset Pompe disease, LOPD).

Alvorlighet og prognosetap ikke beregnet

Pasientgrunnlag i Norge

Det antas at det er færre enn 10 personer i Norge med sykdommen.

Behandling i norsk klinisk praksis

Pompes sykdom kan behandles med enzymerstatningsterapi (ERT). Behandlingen er livslang. Følgende ERT har MT (ingen er metodevurdert):

Legemiddel	Leverandør	Indikasjon	Nye Metoder
Alglukosidase alfa (Myozyme)	Sanofi	Langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) hos pasienter med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel). Indisert hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre.	ID2022_064
Avalglukosidase alfa (Nexviadyme)	Sanofi	Langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre-alfa-glukosidasemangel).	ID2021_043
Cipaglukosidase alfa (Pombiliti)	Amicus Therapeutics	Langsiktig enzymerstatningsterapi som brukes i kombinasjon med enzymstabilisatoren miglustat for behandling av voksne med sent innsettende Pompes sykdom (syre α -glukosidase [GAA]-mangel).	ID2022_074

Alglukosidase alfa (Myozyme) fikk MT i 2006, og er tatt i bruk hos norske pasienter via ordningen med individuell stønad på blå resept slik det ble praktisert for legemidler som kom på markedet før 2018. Finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene fra 01.02.2019. Omsetningen var ca. 16 millioner NOK i 2022 ifølge tall fra Farmalogg.

Alglukosidase alfa (Myozyme) har ikke vært metodevurdert, og Bestillerforum har gitt Sanofi frist til 1. april 2024 til å levere dokumentasjon til metodevurdering.

Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) (markedsført) og cipaglukosidase alfa (Pombility) (ikke markedsført) er ikke tatt i bruk hos norske pasienter.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).

Virkningsmekanisme

ERT. Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) er en kopi av det naturlige enzymet syre-alfaglukosidase som mangler ved Pompes sykdom.

Dosering

Anbefalt dose er 20 mg/kg én gang annenhver uke. Hos pasienter med infantil Pompes sykdom (IOPD) kan dosen økes til 40 mg/kg annenhver uke. Administreres som intravenøs infusjon over 4 – 7 timer. Hjemmeinfusjon kan vurderes for pasienter som tolererer infusjonene godt.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er overfølsomhetsreaksjoner (44 %) og infusjonsrelaterte reaksjoner (26 %). Andre hyppig rapporterte bivirkninger (> 5 %) er kløe, utslett, hodepine, urticaria, fatigue, kvalme og frysninger. Anafylaksi ble rapportert hos 1,4 % av pasientene.

For utfyllende informasjon, henvises det til godkjent [preparatomtale](#) for avalglukosidase alfa (Nexviadyme).

Effektdokumentasjon fra DMPs notat

Hovedstudiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsen av avalglukosidase alfa (Nexviadyme) er COMET hos pasienter med LOPD og mini-COMET hos pasienter med IOPD. COMET er en randomisert, multisenter, dobbeltblindet studie som sammenlignet avalglukosidase alfa (Nexviadyme) (n=51) med alglukosidase alfa (Myozyme) (n=49).

Hos pasienter med LOPD som ikke hadde fått ERT tidligere. Det primære endepunktet var endring i forsert vitalkapasitet (FVC %) fra baseline til 12 måneder (uke 49).

- Resultatet var en økning på 2,9 % for pasienter behandlet med avalglukosidase alfa (Nexviadyme), og på 0,5 % for pasienter behandlet med alglukosidase alfa (Myozyme).

Endringen var ikke statistisk signifikant. Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) var non-inferior (ikke dårligere enn) sammenlignet med alglukosidase alfa (Myozyme).

Mini-COMET inkluderte 22 pasienter med IOPD som viste enten klinisk tilbakegang (kohort 1 og 2) eller suboptimal respons (kohort 3) under behandling med alglukosidase alfa. Kohort 1 og 2 fikk behandling med hhv. 20 mg/kg eller 40 mg/kg avalglukosidase alfa (Nexviadyme) annenhver uke i 25 uker, mens kohort 3 fikk 40 mg/kg avalglukosidase alfa (Nexviadyme) annenhver uke eller alglukosidase alfa (Myozyme) (tidligere dosering videreført) i 25 uker. Det primære formålet var å evaluere sikkerhet og toleranse.

- Deskriptive resultater for sekundære effektendepunkter viser positive trender (stabilisering eller forbedring) ved behandling med avalglukosidase alfa (Nexviadyme).

Studiedesign, få pasienter, kort oppfølgingstid og heterogen studiepopulasjon gjør IOPD-dataene usikre.

EMA konkluderer

CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) i EMA har konkludert med at avalglukosidase alfa (Nexviadyme), som er en modifisert versjon av alglukosidase alfa (Myozyme), ikke kan anses som et nytt virkestoff. Det er ifølge CHMP ikke tilstrekkelig forskjell i effekt og bivirkninger mellom disse.

Pristilbud

Ettersom dokumentasjonen Sanofi har levert til DMP ikke er i samsvar med bestillingen fra Bestillerforum, er det ikke foretatt prisforhandling mellom Sykehusinnkjøp HF og leverandør.

Cipaglukosidase alfa (Pombiliti) er per i dag godkjent til voksne pasienter (har MT), men har ikke listepriis og er ikke markedsført. Alglukosidase alfa (Myozyme) og avalglukosidase alfa (Nexviadyme) har MT og maksimal pris fastsatt av DMP, begge er markedsført. Kun Myozyme har RHF-AUP, gyldig frem til 30.4.2025 (åpen anbuds konkurranse 2399g Sjeldne sykdommer).

Legemiddelkostnadene under er beregnet for en standard voksen pasient på 75 kg og for et barn på 30 kg med dosering 20mg/kg hver 2. uke i henhold til godkjent preparatomtale for Alglukosidase alfa (Myozyme) og avalglukosidase alfa (Nexviadyme). Beregningene inkluderer svinn.

Årskostnaden for avalglukosidase alfa (Nexviadyme) er 5 747 420 NOK for en voksen pasient, og for barn 2 298 968 NOK med maksimal AUP. Månedskostnaden er om lag 479 000 NOK for voksne, og for barn 191 600 NOK med maksimal AUP.

Klinikere Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med opplyser at IOPD og LOPD med IOPD fenotype behandles med alglukosidase alfa (Myozyme) 40mg/kg kroppsvekt ukentlig, dvs. 4 ganger høyere dosering enn anbefalt dosering i godkjent preparatomtale. Pasientene som starter med firedobbel dosering, fortsetter med denne doseringen. I tillegg behandles pasienter med rituksimab og metotreksat grunnet resistensutvikling mot ERT.

Kostnadseffektivitet er ikke beregnet.

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet.

Oppsummering og betydning for fremtidig anskaffelse

- Sanofi er leverandør av både avalglukosidase alfa (Nexviadyme) og alglukosidase alfa (Myozyme). Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har revurdert den ordinære godkjenningen av avalglukosidase alfa (Nexviadyme). Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) ble ikke vurdert til å være et nytt virkestoff fordi det ikke er tilstrekkelig ulikt alglukosidase alfa, datert 12.11.2021.
- [REDAKERT] ERT er den eneste behandlingsformen for Pompes sykdom. Dagens behandling alglukosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert (Sanofi har frist innen 01.04.2024 til å levere dokumentasjon til Direktoratet for Medisinske Produkter, DMP). Prisen er høy, og det er lite trolig at alglukosidase alfa (Myozyme) er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling.

[REDAKERT]



- Dersom det blir besluttet i Beslutningsforum 18.03.2024 at avalglukosidase (Nexviadyme) kan innføres i spesialisthelsetjenesten, kan legemidlet tas i bruk umiddelbart.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ikke innført, datert 15.03.2023 : «Förutsättningar för hälsoekonomisk bedömning av Nexviadyme saknas. «Företaget anger att Myozyme utgör relevant jämförelsealternativ till Nexviadyme. TLV bedömer att Myozyme är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. Myozyme har dock inte utvärderats av TLV och det finns heller ingen rekommendation om användning från NT-rådet. Det har inte framkommit några omständigheter i övrigt som medför att Myozyme kan antas vara kostnadseffektivt. Därtill ger Myozyme upphov till en mycket hög behandlingstkostnad. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att Myozyme inte kan utgöra det relevanta jämförelsealternativet till Nexviadyme.»
- Danmark: Ikke innført, datert 31.08.2022. «Medicinerådet anbefaler ikke avalglukosidase alfa til behandling af stofskiftesygdommen 'sent debuterende Pompes sygdom' (LOPD). Denne variant af sygdommen viser sig hos børn ældre end 12 måneder og fører til nedsat muskelkraft og lungefunktion. Medicinerådet vurderer, at der ikke er betydelig forskel mellem effekten af avalglukosidase alfa og alglukosidase alfa, hvad angår opretholdelse af patienternes lungefunktion. Samtidig er omkostningerne for de to behandlinger på samme niveau. Medicinerådet vurderer dog, at behandlingerne er prissat urimeligt højt, og derfor anbefaler Medicinerådet ikke avalglukosidase alfa som standardbehandling.»
- Skottland (SMC): Innført, datert 10.07.2023: «Avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) is accepted for use within NHS Scotland»
- England (NICE/NHS): Innført, datert 24.08.2022: «Avalglucosidase alfa (AVAL) is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating Pompe disease in babies, children, young people and adults, only if the company provides AVAL according to the commercial arrangement.»

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Innspill fra [firma](#) 09.12.2021
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
5. Lenke til [metodevurderingen](#)

NYE METODER

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

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

Oslo, 14.02.2024

Sak til beslutning: ID2021_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat fra Direktoratet for medisinske produkter og prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 14.02.2024 klarert at notat og prisnot kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2021_043 Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.03.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	24.06.2022 (Markedsført i Norge 01.07.2023)
Dokumentasjon bestilt av DMP	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos DMP	03.11.2023 (ikke i henhold til retningslinjene til DMP)
Rapport ferdigstilt fra DMP	08.12.2023
Saksbehandlingstid hos DMP	NA
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	18.12.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	NA
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	NA
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	05.02.2023
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 48 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	07.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 05. feb 2024

ID2021_043: Avalglukosidase (Nexviadyme) til langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre- α -glukosidasemangel)

Bakgrunn

Det vises til Notat til Bestillerforum fra Legemiddelverket datert 11.12.2023 der Legemiddelverket skriver følgende:

«Den 22.03.2021 ga Bestillerforum oppdrag om en kostnad-nyttevurdering (C) av avalglukosidase alfa. Sanofi kom i desember 2021 med innspill om at oppdraget burde endres til en forenklet metodevurdering (løp A) med alglukosidase alfa (Myozyme) som sammenligningsalternativ. Bestillerforum besluttet 14.02.2022 å opprettholde oppdraget gitt 22.03.2021, og skriver: Dagens behandling, alglukosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert. Prisen er høy, og det er lite trolig at alglukosidase alfa er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling. Alglukosidase alfa kan derfor ikke godtas som eneste komparator i analysen.

Legemiddelverket mottok dokumentasjon 03.11.2023 til metodevurdering av avalglukosidase alfa. Sanofi har valgt alglukosidase alfa (Myozyme) som komparator i innsendt dokumentasjon, og har levert en kostnadsminimeringsanalyse av avalglukosidase alfa vs. alglukosidase alfa. Innsendt dokumentasjon er dermed ikke i samsvar med bestillingen fra Bestillerforum (se over), og heller ikke med Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler.»

Pompes sykdom er en sjelden, arvelig, nevromuskulær sykdom som skyldes mangel på enzymet syre-alfaglukosidase, som normalt bryter ned glykogen i cellene. Når dette enzymet mangler eller ikke viser tilstrekkelig aktivitet, vil glykogen hopes opp og over tid skade cellenes normale funksjon. Sykdommen kjennetegnes av gradvis svekkelse i muskulatur, og mest uttalt er svikt i skjelett- og respirasjonsmuskulatur, som ubehandlet kan gi økende funksjonshemming inkludert avhengighet av rullestol og pustassistanse, og risiko for prematur død grunnet respirasjonssvikt. Sykdomsforløpet er imidlertid svært varierende.



Pompes sykdom deles inn i to hovedgrupper; spedbarnsform (infantile-onset Pompe disease, IOPD) og voksen form (late-onset Pompe disease, LOPD). Det antas at det er færre enn 10 personer i Norge med sykdommen.

Pompes sykdom kan behandles med enzymerstatningsterapi (ERT). Behandlingen er livslang. Følgende ERT har MT (ingen er metodevurdert):

Legemiddel	Leverandør	Indikasjon	Nye Metoder
Alglukosidase alfa (Myozyme)	Sanofi	Langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) hos pasienter med en bekreftet diagnose på Pompes sykdom (syre-alfaglukosidasemangel). Indisert hos voksne og pediatriske pasienter i alle aldre.	ID2022_064
Avalglukosidase alfa (Nexviadyme)	Sanofi	Langsiktig enzymerstatningsterapi (ERT) for behandling av pasienter med Pompes sykdom (syre-alfa-glukosidasemangel).	ID2021_043
Cipaglukosidase alfa (Pombiliti)	Amicus Therapeutics	Langsiktig enzymerstatningsterapi som brukes i kombinasjon med enzymstabilisatoren miglustat for behandling av voksne med sent innsettende Pompes sykdom (syre α -glukosidase [GAA]-mangel).	ID2022_074

Pristilbud

Ettersom dokumentasjonen Sanofi har levert til Legemiddelverket ikke er i samsvar med bestillingen fra Bestillerforum, er det ikke foretatt prisforhandling mellom Sykehusinnkjøp HF og leverandør.

Pombiliti er per i dag godkjent til voksne pasienter (har MT), men har ikke listepriis og er ikke markedsført. Myozyme og Nexviadyme har MT og maksimal pris fastsatt av Legemiddelverket, begge er markedsført. Kun Myozyme har RHF-AUP, gyldig frem til 30.4.2025 (åpen anbudskonkurranse 2399g Sjeldne sykdommer).

Legemiddel	Varenummer	Pakning	Dosering hht. SPC	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Nexviadyme	117321	Hetteglass 100 mg I.v infusjon	20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke	14 969,6 NOK	-
Myozyme	043015	Hetteglass 1x50 mg	20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke	5 685,2 NOK	



		I.v infusjon			
Pombiliti	Godkjent Ikke markedsført	Godkjent Ikke markedsført I.v infusjon	20 mg/kg kroppsvekt annenhver uke	-	-

Legemiddelkostnadene under er beregnet for en standard voksen pasient på 75 kg og for et barn på 30 kg med dosering 20mg/kg hver 2. uke i henhold til SPC for Myozyme og Nexviadyme. Beregningene inkluderer svinn.

Årskostnaden for avalglukosidase alfa (Nexviadyme) er 5 747 420 NOK for en voksen pasient, og for barn 2 298 968 NOK med maksimal AUP. Månedskostnaden er om lag 479 000 NOK for voksne, og for barn 191 600 NOK med maksimal AUP.

Tabell nedenfor viser oversikt over årskostnader basert på SPC dosering for de ulike ERT. Antall solgte pakninger og omsetning er hentet fra Farmastat.

Legemiddel	Årskostnad basert på SPC med maks AUP inkl. mva		Årskostnad basert på SPC med RHF-AUP inkl. mva.	Antall solgte pakninger i 2023 (Farmastat)	Omsetning i 2023 (Farmastat)
Myozyme	Voksen:	4 446 639 NOK		2381	10 497 639 NOK
	Barn:	1 778 655 NOK			
Nexviadyme	Voksen:	5 747 420 NOK	-	-	-
	Barn:	2 298 968 NOK			
Pombiliti		-	-	-	-

Klinikere Sykehusinnkjøp HF har vært i kontakt med opplyser at IOPD og LOPD med IOPD fenotype behandles med aloglukosidase alfa (Myozyme) 40mg/kg kroppsvekt ukentlig, dvs. 4 ganger høyere dosering enn anbefalt dosering i SPC. Pasientene som starter med firedobbel dosering fortsetter med denne doseringen. I tillegg behandles pasienter med rituksimab og metotreksat grunnet resistensutvikling mot ERT.

Tabell nedenfor viser legemiddelkostnadene for års- og månedskostnader med RHF AUP for ulike kg kroppsvekt, basert på dosering med 40mg/kg ukentlig. Kostnadene er beregnet med svinn.

Kroppsvekt	Årskostnad basert på 40mg/kg ukentlig med RHF AUP inkl. mva	Månedskostnad basert på 40mg/kg ukentlig med RHF AUP inkl. mva
4 kg		
10 kg		
14 kg		
26 kg		
50 kg		



Kostnadseffektivitet

Det er ikke foretatt en kostnadseffektivitetsanalyse.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke foretatt beregning av budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Sanofi er leverandør av både avalglukosidase alfa (Nexviadyme) og alglukosidase alfa (Myozyme). Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har revurdert den ordinære godkjenningen av avalglukosidase alfa (Nexviadyme). Avalglukosidase alfa (Nexviadyme) ble ikke vurdert til å være et nytt virkestoff fordi det ikke er tilstrekkelig ulikt alglukosidase alfa, datert 12.11.2021.¹

[REDACTED] ERT er den eneste behandlingsformen for Pompes sykdom. Dagens behandling alglukosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert (Sanofi har frist innen 01.04.2024 til å levere dokumentasjon til Direktoratet for Medisinske Produkter, DMP). Prisen er høy, og det er lite trolig at alglukosidase alfa (Myozyme) er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling.

Dersom det blir besluttet i Beslutningsforum 18.03.2024 at avalglukosidase (Nexviadyme) kan innføres i spesialisthelsetjenesten, kan legemidlet tas i bruk umiddelbart.

Informasjon om refusjon av avalglukosidase (Nexviadyme) i andre land

Sverige: Ikke innført, datert 15.03.2023²:

«Förutsättningar för hälsoekonomisk bedömning av Nexviadyme saknas»

¹ [Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use \(CHMP\) 8-11 November 2021 | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

² <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/kliniklakemedel/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2023-03-15-forutsattningar-for-halsoekonomisk-bedomning-av-nexviadyme-saknas.html?query=nexviadyme>



«Företaget anger att Myozyme utgör relevant jämförelsealternativ till Nexviadyme. TLV bedömer att Myozyme är ett kliniskt relevant jämförelsealternativ. Myozyme har dock inte utvärderats av TLV och det finns heller ingen rekommendation om användning från NT-rådet. Det har inte framkommit några omständigheter i övrigt som medför att Myozyme kan antas vara kostnadseffektivt. Därtill ger Myozyme upphov till en mycket hög behandlingskostnad. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att Myozyme inte kan utgöra det relevanta jämförelsealternativet till Nexviadyme.»

Danmark: Ikke innført, datert 31.08.2022³:

«Medicinrådet anbefaler ikke avalglucosidase alfa til behandling af stofskiftesygdommen 'sent debuterende Pompes sygdom' (LOPD). Denne variant af sygdommen viser sig hos børn ældre end 12 måneder og fører til nedsat muskelkraft og lungefunktion.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er betydelig forskel mellem effekten af avalglucosidase alfa og alglucosidase alfa, hvad angår opretholdelse af patienternes lungefunktion. Samtidig er omkostningerne for de to behandlinger på samme niveau. Medicinrådet vurderer dog, at behandlingerne er prissat urimeligt højt, og derfor anbefaler Medicinrådet ikke avalglucosidase alfa som standardbehandling.»

Skottland (SMC): Innført, datert 10.07.2023⁴:

«Avalglucosidase alfa (Nexviadyme®) is accepted for use within NHSScotland»

England (NICE/NHS): Innført, datert 24.08.2022⁵:

«Avalglucosidase alfa (AVAL) is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating Pompe disease in babies, children, young people and adults, only if the company provides AVAL according to the commercial arrangement.»

Oppsummering

Pompes sykdom er en sjelden, arvelig, nevromuskulær sykdom. Pompes sykdom kan behandles med ERT og behandlingen er livslang.

Innsendt dokumentasjon fra Sanofi er ikke i samsvar med bestillingen fra Bestillerforum, og heller ikke med Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler.

Kostnadene ved behandling med avalglukosidase alfa (Nexviadyme) tilsvarer en årskostnad på 5 747 420 NOK med maks AUP for en voksen pasient, og 2 298 968 NOK med maks AUP for barn. Sanofi er leverandør av både avalglukosidase alfa (Nexviadyme) og alglukosidase alfa (Myozyme). Dagens behandling alglucosidase alfa (Myozyme) er ikke tidligere metodevurdert (Sanofi har frist

³ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/avalglucosidase-alfa-nexviadyme-pompes-sygdom>

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avalglucosidase-alfa-nexviadyme-abb-smc2546/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta821>



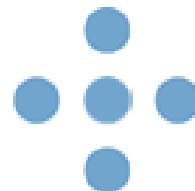
01.04.2024 til å levere dokumentasjon til DMP). Prisen er høy, og det er lite trolig at alglucosidase alfa (Myozyme) er kostnadseffektiv sammenlignet med standard støttebehandling.

Sanofi er per i dag eneste leverandør for behandling av Pompes sykdom. Sanofi har sondert mulighet for alternativ prisavtale for alglucosidase alfa (Myozyme), Sykehusinnkjøp avventer videre dialog med Sanofi til dokumentasjon til metodevurdering er levert.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Lea Nga Tran
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag fra Legemiddelverket	18.12.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	05.02.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 48 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 035 – 2024 ID2023_085 Normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_085 Normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Normalt humant immunglobulin (HyQvia) innføres som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0–18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG).
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, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_085 *Normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG).*

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_085 Normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG)

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 normalt humant immunglobulin (HyQvia) innføres som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder et nytt bruksområde for normalt humant immunglobulin (HyQvia). Det er kun bestilt et prisnotat for ID2023_085 normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG).

HyQvia inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer. Finansieringsansvaret for intravenøse og subkutane humane immunglobuliner ble 01.09.2020 overført fra Folketrygden til Spesialisthelsetjenesten. Eksisterende produkter som allerede var tatt i bruk, inkludert HyQvia, var med i denne overføringen.

Immunglobuliner til ekstravaskulær administrering (SCIG) har vært en etablert del av behandlingstilbudet i flere tiår. I anbudskonkurransen 2422 Plasmaderiverte legemidler vil SCIG som administreres ukentlig sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff.

Spesialistgruppen har plassert HyQvia utenfor sammenligningsgruppen som følge av at doseringsintervaller avviker fra de øvrige SCIG-produktene. Avtalestart for anskaffelsen er 01.06.2024, med en varighet på 2 år med mulighet for inntil 2 års forlengelse. MT-innehaver Takeda har levert tilbud på HyQvia til denne anskaffelsen.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Sykehusinnkjøp har beskrevet markedssituasjonen for humane immunglobuliner

Humane immunglobulinprodukter fremstilles av plasma fra bloddonasjoner, og tilgangen på produktene kan variere over tid. Det har i tillegg vært en vesentlig økning i forbruket av slike produkter i senere år, både i Norge og globalt, som også kan påvirke tilgangen og i verste konsekvens bidra til mangelsituasjoner. Det økende forbruket av immunglobuliner antas å komme av at både flere pasienter har behov for behandlingen, at stadig flere sykdommer behandles med immunglobuliner, samt langvarige behandlingsperioder ved kroniske tilstander.

Pakningsprisene på allerede tilgjengelige produkter er også stigende, og i perioden fra 2020 og frem til i dag har apotekenes maksimale utsalgspriser på subkutane immunglobuliner økt med rundt 50 %, målt i pris per mengde virkestoff.

Dersom det oppstår mangelsituasjoner på immunglobuliner vil ikke nødvendigvis alle pasienter som har behov for det kunne motta behandling. For å redusere faren for fremtidige mangelsituasjoner vurderes det som hensiktsmessig at det er flere leverandører som kan levere immunglobulinprodukter til det norske markedet. Ovennevnte problemstillinger er ytterligere belyst i forenklet metodevurdering [ID2020_114](#), hvor Folkehelseinstituttet har kartlagt publisert forskning på effekten av humant immunglobulin ved utvalgte sykdommer, samt forbruk og kostnader knyttet til bruk av humant immunglobulin i Norge. I henhold til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 17.01.2022 skal Helse Midt-Norge RHF følge opp denne metodevurderingen, herunder gi tilbakemelding på hvordan bruken av immunglobulin kan samstemmes og reduseres og hvordan det kan prioriteres i en eventuell mangelsituasjon.

Behandling med aktuelt legemiddel

Godkjent indikasjon

Erstatningsterapi hos voksne, barn og ungdommer (0–18 år) ved:

- Primære immunsviktsykdommer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
- Sekundære immunsviktsykdommer (SID) hos pasienter som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller IgG-nivå i serum på < 4 g/l.

Aktuell ny indikasjon:

HyQvia har nylig fått utvidet indikasjonsområdet til å omfatte følgende pasientpopulasjon:

- Immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0–18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG).

Dosering

HyQvia administreres som subkutane infusjoner, med doseringsintervaller på 3–4 uker mellom hver dose. De øvrige subkutane immunglobulinene på markedet administreres i hovedsak 1–2 ganger per uke. Blant disse er det kun produktet Hizentra som har behandling av pasienter med CIDP innenfor godkjent indikasjonsområde. Dette er et legemiddel med eksisterende bruk som er overført fra Folketrygdfinansiering, og det foreligger ingen formell beslutning om innføring for dette produktet.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for HyQvia.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Takeda har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

I denne saken er det kun bestilt et prisnotat, og det foreligger dermed ikke beregninger av kostnadseffektivitet. HyQvia ligger i dag inne i gjeldende anbudskonkurranse på plasmaderiverte legemidler, og det er levert tilbud til kommende avtaleperiode for anbudet med oppstart 01.06.2024.

Budsjettkonsekvenser

En eventuell innføring av HyQvia vil i trolig ikke påvirke antall pasienter som får behandling med subkutane immunglobuliner ved aktuell indikasjon. En eventuell innføring vil sannsynligvis i hovedsak erstatte bruk av eksisterende behandling.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom HyQvia blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk ved aktuell indikasjon umiddelbart.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen beslutning identifisert.
- Danmark: Ingen beslutning identifisert.
- Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert.
- England (NICE/NHS): Ingen beslutning identifisert

Vedlegg og lenker:

1. Følgelbrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 08.03.2024

Sak til beslutning: ID2023_085 Normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG)

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_085 Normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.03.2024 klarert at prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2023_085 normalt humant immunglobulin (HyQvia) som immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0-18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIG)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	18.07.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.09.2023 kun prisnotat
Dato for markedsføringstillatelse for indikasjonen	30.01.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.09.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	30.01.2024 Dato for mottak av oppdatert preparatomtale fra leverandør
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	02.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	145 dager hvorav 142 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 02.02.2024

ID2023_085: Normalt humant immunglobulin (HyQvia) som vedlikeholdsbehandling av kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP)

Bakgrunn

Det vises til Bestillerforums sak 142-23 hvor det er bestilt et prisnotat for normalt humant immunglobulin (HyQvia) som vedlikeholdsbehandling av kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyradikulonevropati (CIDP).

HyQvia inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer. Finansieringsansvaret for intravenøse og subkutane humane immunglobuliner ble 01.09.2020 overført fra Folketrygden til Spesialisthelsetjenesten. Eksisterende produkter som allerede var tatt i bruk, inkludert HyQvia, var med i denne overføringen.

HyQvia er fra tidligere indisert som erstatningsterapi hos voksne, barn og ungdommer (0–18 år) med primære eller sekundære immunsviktsykdommer. HyQvia har nylig fått utvidet indikasjonsområdet til å omfatte følgende pasientpopulasjon:

Immunmodulerende behandling av voksne, barn og ungdom (0–18 år) med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polyneuropati (CIDP) som vedlikeholdsbehandling etter stabilisering med intravenøse immunglobuliner (IVIg).

HyQvia administreres som subkutane infusjoner, med doseringsintervaller på 3–4 uker mellom hver dose. De øvrige subkutane immunglobulinene på markedet administreres i hovedsak 1–2 ganger per uke. Blant disse er det kun produktet Hizentra som har behandling av pasienter med CIDP innenfor godkjent indikasjonsområde. Dette er et legemiddel med eksisterende bruk som er overført fra Folketrygdfinansiering, og det foreligger ingen formell beslutning om innføring for dette produktet.

Immunglobuliner til ekstravaskulær administrering (SCIG) har vært en etablert del av behandlingstilbudet i flere tiår. I anbudskonkurransen 2422 Plasmaderiverte legemidler vil SCIG som administreres ukentlig sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff.



Spesialistgruppen har plassert HyQvia utenfor sammenligningsgruppen som følge av at doseringsintervaller avviker fra de øvrige SCIG-produktene. Avtalestart for anskaffelsen er 01.06.2024, med en varighet på 2 år med mulighet for inntil 2 års forlengelse. MT-innehaver Takeda har levert tilbud på HyQvia til denne anskaffelsen.

Pristilbud

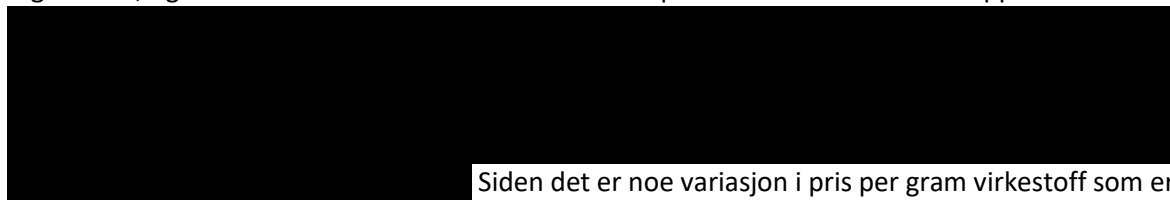
Takeda har 12.10.2023 etter prisforhandling tilbudt at følgende priser skal ligge til grunn for beslutning om innføring ved aktuell indikasjon:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
458577	HyQvia 100mg/ml, 25 ml hetteglass	2 651,50 NOK	
117354	HyQvia 100mg/ml, 50 ml hetteglass	5 266,70 NOK	
134421	HyQvia 100mg/ml, 100 ml hetteglass	10 497,10 NOK	
372646	HyQvia 100mg/ml, 200 ml hetteglass	20 958,00 NOK	
042195	HyQvia 100mg/ml, 300 ml hetteglass	31 418,90 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 283 314–2 262 161 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet for en 75 kg pasient med dosering 0,3–2,4 g/kg kroppsvekt per måned i henhold til SPC. Månedskostnaden for HyQvia er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP.

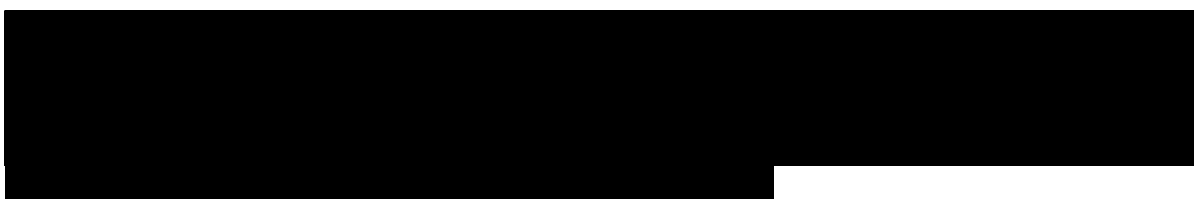
Kostnadseffektivitet

I denne saken er det kun bestilt et prisnotat, og det foreligger dermed ikke beregninger av kostnadseffektivitet. HyQvia ligger i dag inne i gjeldende anbudskonkurranse på plasmaderiverte legemidler, og det er levert tilbud til kommende avtaleperiode for anbudet med oppstart 01.06.2024.



Siden det er noe variasjon i pris per gram virkestoff som er tilbudt for de ulike pakningsstørrelsene, er prisene i tabellen oppgitt som et intervall.

HyQvia	RHF-AUP/gram virkestoff
Pris i kommende anbudsperiode 2422 Plasmaderiverte legemidler	[REDACTED]



Blant de øvrige SCIG-produktene på markedet i dag er det kun Hizentra som har CIDP i sitt godkjente indikasjonsområde. Årskostnad per pasient ved aktuell indikasjon beregnet med dosering fra de



respektive preparatomtalene til HyQvia og Hizentra er vist i tabellen under. Beregningene tar utgangspunkt i en pasient med kroppsvekt 75 kg.

Preparat, dosering	Årskostnad per pasient CIDP, RHF-AUP
HyQvia, 0,3–2,4 g/kg kroppsvekt per måned	
Hizentra hetteglass, 0,2–0,4 g/kg kroppsvekt per uke	

Budsjettkonsekvenser

En eventuell innføring av HyQvia vil i seg selv neppe påvirke antall pasienter som får behandling med subkutane immunglobuliner ved aktuell indikasjon. En eventuell innføring vil sannsynligvis i hovedsak erstatte bruk av eksisterende behandling.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom HyQvia blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk ved aktuell indikasjon umiddelbart.

Informasjon om refusjon av normalt humant immunglobulin (HyQvia) ved aktuell indikasjon i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Ingen beslutning identifisert.

Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert.

England (NICE/NHS): Ingen beslutning identifisert.

Oppsummering

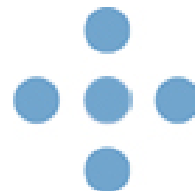
Dersom HyQvia blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk ved aktuell indikasjon umiddelbart.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	NA	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.09.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	30.01.2024	Dato for mottak av oppdatert preparatomtale fra leverandør
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	02.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	145 dager hvorav 142 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 3 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 036 – 2024 ID2023_039 Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- **Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon**
- **Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_039 Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- *Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon*
- *Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l.*

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) innføres som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:
 - Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon
 - Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og

enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.06.2024.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_039 *Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:*

- *Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon*
- *Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l.*

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_039 Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- **Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon**
- **Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l**

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 normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) innføres som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon
- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.06.2024.

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

Bakgrunn

Det er kun bestilt et prisnotat for ID2023_039 normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon

- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l.

Hizentra PFS inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer. Hizentra PFS («pre filled syringe») er det første immunglobulinproduktet på markedet med ferdigfylt sprøyte. Hizentra er fra før tilgjengelig som bruksklar oppløsning i hetteglass. Hizentra PFS administreres, i likhet som nåværende tilgjengelig pakning, som subkutane infusjoner. Det er ikke dokumentert noe klinisk nytte med PFS pakningen sammenlignet med hetteglass.

Immunglobuliner til ekstravaskulær administrering (SCIG) har vært en etablert del av behandlingstilbudet i flere tiår. I anbudskonkurransen 2422 Plasmaderiverte legemidler vil SCIG som administreres ukentlig, inkludert Hizentra PFS, sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Høyest rangerte SCIG-produkt vil ha høyest prioritet ved oppstart og endring av behandling i løpet av avtaleperioden.

Planlagt oppstart for anskaffelsen er 01.06.2024, med en varighet på 2 år med mulighet for inntil 2 års forlengelse. MT-innehaver CSL Behring har levert tilbud på Hizentra PFS til denne anskaffelsen.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Sykehusinnkjøp har beskrevet markedssituasjonen for humane immunglobuliner

Humane immunglobulinprodukter fremstilles av plasma fra bloddonasjoner, og tilgangen på produktene kan variere over tid. Det har i tillegg vært en vesentlig økning i forbruket av slike produkter i senere år, både i Norge og globalt, som også kan påvirke tilgangen og i verste konsekvens bidra til mangelsituasjoner. Det økende forbruket av immunglobuliner antas å komme av at både flere pasienter har behov for behandlingen, at stadig flere sykdommer behandles med immunglobuliner, samt langvarige behandlingsperioder ved kroniske tilstander. Pakningsprisene på allerede tilgjengelige produkter er også stigende, og i perioden fra 2020 og frem til i dag har apotekenes maksimale utsalgspriser på subkutane immunglobuliner økt med rundt 50 %, målt i pris per mengde virkestoff.

Dersom det oppstår mangelsituasjoner på immunglobuliner vil ikke nødvendigvis alle pasienter som har behov for det kunne motta behandling. For å redusere faren for fremtidige mangelsituasjoner vurderes det som hensiktsmessig at det er flere leverandører som kan levere immunglobulinprodukter til det norske markedet. Ovennevnte problemstillinger er ytterligere belyst i forenklet metodevurdering [ID2020_114](#), hvor Folkehelseinstituttet har kartlagt publisert forskning på effekten av humant immunglobulin ved utvalgte sykdommer, samt forbruk og kostnader knyttet til bruk av humant immunglobulin i Norge. I henhold til beslutning i interregionalt fagdirektørmøte 17.01.2022 skal Helse Midt-Norge RHF følge opp denne metodevurderingen, herunder gi tilbakemelding på hvordan bruken av immunglobulin kan samstemmes og reduseres og hvordan det kan prioriteres i en eventuell mangelsituasjon.

Behandling med aktuelt legemiddel

Hizentra inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer.

Aktuell indikasjon

Som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon

- Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l.

Hizenra er også godkjent som:

Immunmodulerende terapi hos voksne, barn og ungdom (0-18 år), til behandling av pasienter med kronisk inflammatorisk demyeliniserende polynevropati (CIDP) som vedlikeholdsterapi etter stabilisering med IVIg.

Virkningsmekanisme

Ved immunsvikt kan tilstrekkelige doser av Hizentra gjenopprette unormalt lave antistoffnivåer av immunglobulin G til normalområdet og dermed hjelpe mot infeksjoner. Virkningsmekanismen ved andre indikasjoner enn erstatningsterapi er ikke fullt ut klarlagt, men den omfatter immunmodulerende effekter.

Dosering

Substitusjonsterapi Legemidlet skal administreres subkutan.

Ved substitusjonsterapi kan det være behov for individualisering, avhengig av klinisk respons og serum IgG-nivå. Følgende doseregimer er veiledende. Doseringsregimet bør gi et bunnivå for IgG (målt før neste infusjon) på minst 6 g/l eller innenfor normalt referanseområde for populasjonens alder. Initialdose på minst 0,2 til 0,5 g/kg (1,0 til 2,5 ml/kg) kroppsvekt kan være nødvendig. Initialdosen må kanskje fordeles over flere dager. Ved stabilt IgG-nivå, gis vedlikeholdsdoser ved gjentatte intervaller for å oppnå en samlet dose pr. måned i området 0,4 til 0,8 g/kg (2,0 til 4,0 ml/kg) kroppsvekt. Det kan være nødvendig å injisere hver enkelt dose på forskjellige steder på kroppen. Minimumsnivåer bør måles og evalueres i sammenheng med pasientens kliniske respons. Avhengig av klinisk respons (f.eks. infeksjonsrate), kan justering av dosen og/eller doseintervallet vurderes for å oppnå høyere minimumsverdier

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for Hizentra.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør CSL Behring har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Anbudskonkurransen på plasmaderiverte legemidler

I anbudskonkurransen på plasmaderiverte legemidler vil alle subkutane immunglobuliner som administreres ukentlig sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff.

Budsjettkonsekvenser

En eventuell innføring av Hizentra PFS vil i seg selv ikke påvirke antall pasienter som får behandling med subkutane immunglobuliner. Legemidlet vil inngå anbudet på plasmaderiverte produkter og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Hizentra PFS blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Oppsummering



Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen beslutning identifisert.
- Danmark: Ingen beslutning identifisert.
- Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert.
- England (NICE/NHS): Ingen beslutning identifisert

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 05.03.2024

Sak til beslutning: ID2023_039 Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_039 Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 05.03.2024 klarert at prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2023_039 normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling for voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:

- **Primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon**
- **Sekundær immunsvikt (SID) hos pasienter som lider av alvorlige og tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF) eller et serum IgG-nivå på < 4 g/l**

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	06.03.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.05.2023 kun prisnotat
Dato for markedsføringstillatelse	14.04.2011
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.02.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	23.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	278 dager hvorav 259 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 19 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	23.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 23.02.2024

ID2023_039: Normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi

Bakgrunn

Det vises til sak 084-23 i Bestillerforum 22.05.2023, hvor det ble bestilt et prisnotat for normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi, utarbeidet av Sykehusinnkjøp HF.

Hizentra PFS inneholder humane immunglobuliner fremstilt av plasma fra humane donorer. Hizentra PFS («pre filled syringe») er det første immunglobulinproduktet på markedet med ferdigfylt sprøyte. Hizentra er fra før tilgjengelig som bruksklar oppløsning i hetteglass.

Hizentra PFS administreres, i likhet som nåværende tilgjengelig pakning, som subkutane infusjoner.

Immunglobuliner til ekstravaskulær administrering (SCIG) har vært en etablert del av behandlingstilbudet i flere tiår. I anbudskonkurransen 2422 Plasmaderiverte legemidler vil SCIG som administreres ukentlig, inkludert Hizentra PFS, sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Høyest rangerte SCIG-produkt vil ha høyest prioritet ved oppstart og endring av behandling i løpet av avtaleperioden. Planlagt oppstart for anskaffelsen er 01.06.2024, med en varighet på 2 år med mulighet for inntil 2 års forlengelse. MT-innehaver CSL Behring har levert tilbud på Hizentra PFS til denne anskaffelsen.

Pristilbud

CSL Behring har 15.02.2024 etter prisforhandling tilbudt at følgende priser skal ligge til grunn for beslutning i nye metoder:



Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
125242	Hizentra 200mg/ml, 10 ml ferdigfylt sprøyte	2 154,60 NOK	
575058	Hizentra 200mg/ml, 20 ml ferdigfylt sprøyte	4 273,00 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 384 787–769 140 med maks AUP. Årskostnaden er beregnet substitusjonsbehandling med vedlikeholdsdoser på 0,4–0,8 gram/kg/måned for en 75 kg pasient i henhold til SPC. Månedskostnaden for Hizentra PFS er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Anbudskonkurransen på plasmaderiverte legemidler

I anbudskonkurransen på plasmaderiverte legemidler vil alle subkutane immunglobuliner som administreres ukentlig sammenlignes og rangeres mot hverandre basert på pris per gram virkestoff. Pristilbudene som ble mottatt for den kommende anbudsperioden med avtalestart 01.06.2024 er vist i tabellen under. Siden det er noe variasjon i pris per gram virkestoff som er tilbudt for de ulike pakningsstørrelsene for hvert preparat, er prisene i tabellen oppgitt som et intervall.

Rangering	Preparat	RHF-AUP/gram
1	Xembify	
2	Hizentra hetteglass	
3	Cuvitru	
4	Hizentra PFS	
5	Cutaquig	

Pakningsprisene på SCIG-produkter er stigende, og i perioden fra 2020 og frem til i dag har apotekenes maksimale utsalgspriser på subkutane immunglobuliner økt med rundt 50 %, målt i pris per mengde virkestoff. [REDACTED]



Budsjettkonsekvenser

En eventuell innføring av Hizentra PFS vil i seg selv ikke påvirke antall pasienter som får behandling med subkutane immunglobuliner. Legemidlet vil inngå anbudet på plasmaderiverte produkter og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Hizentra PFS blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Informasjon om refusjon av normalt humant immunglobulin (Hizentra PFS) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Ingen beslutning identifisert.

Skottland (SMC): Ingen beslutning identifisert.

England (NICE/NHS): Ingen beslutning identifisert.

Oppsummering

Hizentra er fra før tilgjengelig som bruksklar oppløsning i hetteglass, og tilbys nå med ny forpakning med ferdigfylt sprøyte.

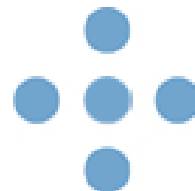
Dersom Hizentra PFS blir besluttet innført av Beslutningsforum på møtet 18.03.2024, kan legemidlet tas i bruk fra neste avtaleperiode for plasmaderiverte legemidler med planlagt oppstart 01.06.2024.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	Prisnotat bestilt av Bestillerforum 22.05.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	15.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	23.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	278 dager hvorav 259 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 19 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 037 – 2024 ID2023_072 Momelotinib (Omjjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmerne, eller har blitt behandlet med ruxolitinib

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_072 Momelotinib (Omjjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmerne, eller har blitt behandlet med ruxolitinib.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Momelotinib (Omjjara) innføres til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmerne, eller har blitt behandlet med ruxolitinib.
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 neste avtaleperiode for onkologianbudet (2407), tentativt 1. oktober 2024.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_072 Momelotinib (Omjjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmernaive, eller har blitt behandlet med ruxsolutinib.

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_072 Momelotinib (Omjjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmerne, eller har blitt behandlet med ruxolitinib

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 momelotinib (Omjjara) innføres til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmerne, eller har blitt behandlet med ruxolitinib.

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 neste avtaleperiode for onkologianbudet (2407), tentativt 1. oktober 2024.

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

Bakgrunn

Det vises til bestilling i Bestillerforum 19.06.2023, samt godkjent preparatomtale for momelotinib (Omjjara). Saken har vært gjennom tidlig faglig vurdering og det er kun bestilt prisnotat.

I konkurransebestemmelsene for åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer er også fedratinib, momelotinib og ruxolitinib satt i sammenligningsgruppe for behandling av myelofibrose der disse brukes i samme behandlingslinje. Det pågående 2307 anbudet gjelder til 30.09.2024.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Alvorlighet og prognosetap ikke beregnet

Pasientgrunnlag i Norge ikke beregnet.

Behandling i norsk klinisk praksis

I klinisk praksis brukes i dag JAK-hemmerene ruksolitinib (Jakavi) og fedratinib (Inrebic) til behandling av aktuell pasientpopulasjon. I forbindelse med tidlig faglig vurdering i Nye metoder, har spesialistgruppa tilknyttet onkologianbudet vurdert at momelotinib er tilstrekkelig sammenlignbart med fedratinib og ruksolitinib med hensyn på effekt og sikkerhet.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Momelotinib (Omjjara) er indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmernaive, eller har blitt behandlet med ruksolitinib.

Virkningsmekanisme

Janus kinase (JAK)-hemmer.

Dosering

Momelotinib (Omjjara) skal ikke brukes i kombinasjon med andre JAK-hemmere. Anbefalt dose er 200 mg én gang daglig

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for Momelotinib (Omjjara).

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør GSK har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet av behandling med momelotinib (Omjjara) sammenlignet med relevante komparatorer er ikke beregnet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler i henhold til rangering. Det antas at en eventuell innføring av momelotinib (Omjjara) ikke vil medføre budsjettvirkninger av særlig betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom momelotinib (Omjjara) blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemidlet tas i rutinemessig bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for onkologianbudet (2407), tentativt 1. oktober 2024.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.
- Danmark: Pågående vurdering. Lenke: [Momelotinib \(Omjjara\) - myelofibrose \(medicinraadet.dk\)](#)
- Skottland (SMC): Ingen tilgjengelig informasjon.
- England (NICE/NHS): Pågående vurdering. Lenke: [Project information | Momelotinib for treating myelofibrosis-related splenomegaly or symptoms \[ID6141\] | Guidance | NICE](#)

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 26.02.2024

Sak til beslutning: ID2023_072 Momelotinib (Omjjara) - Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_072 Momelotinib (Omjjara) - Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.02.2024 klarert at prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2023_072 Momelotinib (Omjjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmerne, eller har blitt behandlet med ruxolitinib.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.05.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	19.06.2023 Kun prisnotat
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	25.01.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	19.06.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	14.02.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	16.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	243 dager hvorav 241 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	19.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 16. februar 2024

ID2023_072: Momelotinib (Omjjara) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose

Bakgrunn

Det vises til bestilling i Bestillerforum 19.06.2023, samt godkjent preparatomtale for Omjjara. Saken har vært gjennom tidlig faglig vurdering og det er kun bestilt prisnotat.

Omjjara er en janus kinase (JAK)-hemmer, som er indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med moderat til alvorlig anemi som har primær myelofibrose, post-polycytemi vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, og som er janus-kinase (JAK)-hemmernaive, eller har blitt behandlet med ruksolitinib.

I klinisk praksis brukes i dag JAK-hemmerene ruksolitinib (Jakavi) og fedratinib (Inrebic) til behandling av aktuell pasientpopulasjon.

I forbindelse med tidlig faglig vurdering i Nye metoder, har spesialistgruppa tilknyttet onkologianbudet vurdert at momelotinib er tilstrekkelig sammenlignbart med fedratinib og ruksolitinib med hensyn på effekt og sikkerhet.

I konkurransebestemmelsene for åpen anbudskonkurranse 2307 Onkologi om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer er også fedratinib, momelotinib og ruksolitinib satt i sammenligningsgruppe for behandling av myelofibrose der disse brukes i samme behandlingslinje. Det pågående 2307 anbudet gjelder til 30.09.2024.

Pristilbud

GSK har 14.02.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
185763	Omjjara 100 mg tabletter, 30 stk	70 647,50 NOK	
190623	Omjjara 150 mg tabletter, 30 stk	70 647,50 NOK	
153948	Omjjara 200 mg tabletter, 30 stk	70 647,50 NOK	



Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 859 543 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 200 mg momelotinib per dag i henhold til SPC. Månedskostnaden for Omjjara er om lag [REDACTED] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet av behandling med Omjjara sammenlignet med relevante komparatorer er ikke beregnet.

Onkologianbudet

Rangering av legemidlene onkologianbudet 2307 er vist under. Rangeringen i anbudet baserer seg på behandlingskostnad per måned. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP inkl. mva.

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	fedratinib (Inrebic)*	[REDACTED]	400 mg 1 gang daglig (p.o.)
Andrevalg	ruksolitinib (Jakavi)**	[REDACTED]	20 mg 2 ganger daglig (p.o.)

* Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:
- behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer naive pasienter

** Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:
- Behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Det antas at en eventuell innføring av Omjjara ikke vil medføre budsjettvirkninger av særlig betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Omjjara blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemidlet tas i rutinemessig bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for onkologianbudet (2407), tentativt 1. oktober 2024.

Informasjon om refusjon av momelotinib (Omjjara) i andre land

Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.

Danmark: Pågående vurdering.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/momelotinib-omjjara-myelofibrose>

Skottland (SMC): Ingen tilgjengelig informasjon.

England (NICE/NHS): Pågående vurdering.

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11064>



Oppsummering

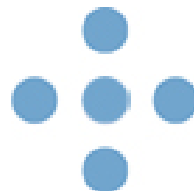
Spesialistgruppen tilknyttet onkologianbudet har gjennom en tidlig faglig vurdering vurdert at effekt og sikkerhet ved behandling med momelotinib (Omjjara) er sammenlignbart med fedratinib (Inrebic) og ruksolitinib (Jakavi) der disse brukes i samme behandlingslinje til behandling av myelofibrose. De er også satt i sammenligningsgruppe i det pågående 2307 anbudet for onkologi.

Med tilbudt pris vil Omjjara plassere seg i onkologianbudets rangering som vist i tabellen over.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	Kun bestilt prisnotat i Bestillerforum 19.06.2023.
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	19.06.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	243 dager hvorav 241 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 2 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 038 – 2024 ID2023_105 Atezolizumab (Tecentriq) - subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner der det i dag brukes intravenøs formulering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_105 Atezolizumab (Tecentriq) - subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner der det i dag brukes intravenøs formulering.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Subkutan formulering av atezolizumab (Tecentriq) innføres til bruk ved ulike indikasjoner som allerede er godkjent i Nye metoder der det i dag brukes intravenøs formulering.
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 15.04.2024.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_105 Atezolizumab (Tecentriq) - subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner der det i dag brukes intravenøs formulering.

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_105 Atezolizumab (Tecentriq) - subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner der det i dag brukes intravenøs formulering

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 subkutan formulering av atezolizumab (Tecentriq) innføres til bruk ved ulike indikasjoner som allerede er godkjent i Nye metoder der det i dag brukes intravenøs formulering.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.04.2024.

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 formulering for atezolizumab (Tecentriq). Det er kun bestilt et prisnotat for ID2023_105 atezolizumab (Tecentriq) subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner som allerede er godkjent i Nye metoder, der det i dag brukes intravenøs formulering.

En subkutan formulering av atezolizumab (Tecentriq) fikk godkjent markedsføringstillatelse (MT) i Europa 11.01.2024. Formuleringen er godkjent brukt ved samtlige indikasjoner der den intravenøse formuleringen av atezolizumab (Tecentriq) allerede har godkjenning.

Tidligere beslutninger i Beslutningsforum

Atezolimumab (Tecentriq) er innført i Nye metoder til:

Lungekreft:

- Som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon og platinabasert kjemoterapi av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko

for tilbakefall der tumor har PD-L1- ekspresjon i $\geq 50\%$ av tumorcellene (TC) og som ikke har EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC. [ID2021_128](#) (Sak 105-2023).

- Til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som har PD-L1-ekspresjon i $\geq 50\%$ tumorceller (TC) eller i $\geq 10\%$ tumorinfiltrerende immunceller (IC) og som ikke har EGFR-mutasjons- eller ALK-translokasjonspositiv NSCLC. [ID2020_006](#) (Sak 096-2021).
- Til behandling av PDL1-negativ, ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi. [ID2019_051](#) (Sak 031-2020).
- Til behandling i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC). [ID2019_044](#) (Sak 120-2021).
- I kombinasjon med bevacizumab, paklitaxel og carboplatin til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft som har EGFR-mutasjon eller er ALK-positive og som ikke lenger har nytte av målrettet behandling. [ID2018_031](#) (Sak 089-2020).
- Til behandling av pasienter til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi [ID2016_045A](#) (Sak 5-2018).

Kreft i nyrer og urinveier:

- Som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$. [ID2021_034](#) (134-2022).
- Til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. [ID2016_046](#) (Sak 72-2018)

Leverkreft:

- I kombinasjon med bevacizumab til behandling av avansert eller inoperabelt levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling. [ID2020_030](#) (014-2021).

Brystkreft:

- I kombinasjon med nab-paklitaxel til behandling av voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med tumorer med PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$, og som ikke tidligere har fått kjemoterapi for metastatisk sykdom. [ID2019_002](#) (Sak 030-2020).

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Behandling med aktuelt legemiddel

Godkjente indikasjoner og bivirkninger:

Se godkjent preparatomtale for [atezolimumab](#) (Tecentriq)

Dosering

Tecentriq infusjonskonsentrat er markedsført som hetteglass med styrkene 840 mg og 1 200 mg.

- Atezolizumab (Tecentriq) i.v. doseres enten 840 mg hver 2. uke, 1 200 mg hver 3. uke eller 1 680 mg hver 4. uke, og gis som intravenøs infusjon over 60 minutter (første gang) eller 30 minutter (påfølgende infusjoner).

- Atezolizumab (Tecentriq) s.c. skal administreres subkutant i løpet av om lag 7 minutter. Dosering er i SPC angitt til 1875 mg s.c. hver 3. uke.

Salgsstatistikk og pakningsstørrelser

Ifølge Farmastat ble det i løpet av hele 2023 solgt 3 086 pakninger av 1200 mg hetteglass og 1 697 pakninger av 840 mg hetteglass i 2023.

Det er uvisst i hvilken grad atezolizumab (Tecentriq) s.c. vil erstatte salget av de ulike pakningene som er beregnet på intravenøs infusjon.

- Det eksisterer en volumbasert avtale for atezolizumab (Tecentriq) 1 200 mg i.v. knyttet til ID2019_044 (ES-SCLC), ref. beslutning i Beslutningsforum 27.09.2021.
- Atezolizumab (Tecentriq) 1 875 mg s.c. doseres med samme intervall som 1 200 mg i.v., og antas derfor å påvirke salget av denne pakningen.
- Det er enighet mellom Sykehusinnkjøp og Roche om at både pakninger av atezolizumab (Tecentriq) 1 875 mg s.c. og atezolizumab (Tecentriq) 1 200 mg i.v. skal telle med i det avtalte volum dersom den subkutane injeksjonen blir besluttet innført.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Roche har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Administrasjonskostnader

Atezolizumab (Tecentriq) s.c. er ikke beregnet til hjemmebruk, og det vil derfor tilkomme administrasjonskostnader for helseforetakene både for den intravenøse formuleringen og den subkutane. Det antas at begge formuleringer vil administreres på poliklinikk, slik at det ikke blir forskjell mht. reiseutgifter. I konkurransebestemmelsene til den nylig utlyste anskaffelsen 2407 Onkologi er følgende enhetskostnader benyttet for administrasjon (KPI-justert for 2023-kroner):

- Administrasjon av intravenøs formulering: 3 512 NOK.
Inkluderer kostnader til tidsbruk for helsepersonell, produksjon på apotek, engangsutstyr og kostnader for tilleggsmedikasjon, overheadkostnader på 25%. Det er tatt utgangspunkt i administrasjon med varighet 30-60 minutter.
- Administrasjon av subkutan formulering: 258 NOK.
Inkluderer tidskostnad for administrasjon av sykepleier, kostnader til engangsutstyr og overheadkostnader på 25 %. Det er antatt 0 NOK i arbeidskostnader fra sykehusapotek og 0 NOK i kostnader til tilsetningsstoffer.

Påvirkning av eksisterende volumavtale:

Det er enighet mellom Sykehusinnkjøp og Roche om at både pakninger av atezolizumab (Tecentriq) 1 875 mg og atezolizumab (Tecentriq) 1 200 mg skal telle med i det avtalte volum som er knyttet til tidligere beslutning for ID2019_044 (ES-SCLC). Tilbudt pris for atezolizumab (Tecentriq) s.c., både for Trinn 1 og Trinn 2, er imidlertid en del av foreliggende beslutning (ID2023_105).

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser av eventuell innføring av atezolizumab (Tecentriq) s.c. med tilbudt pris. Det er usikkert i hvilken grad subkutan bruk vil erstatte intravenøs bruk av atezolizumab (Tecentriq).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom subkutan formulering blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemiddelet tas i bruk fra 15.04.2024, da prisen kan gjelde fra denne dato. Roche bekrefter at de er leveringsdyktige fra medio april 2024.

Informasjon om refusjon i andre land

- Ingen informasjon tilgjengelig.

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

NYE METODER

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

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

Oslo, 19.02.2024

Sak til beslutning: ID2023_105 Atezolizumab (Tecentriq) - Subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner der det i dag brukes intravenøs formulering

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2023_105 Atezolizumab (Tecentriq) - Subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner der det i dag brukes intravenøs formulering*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 19.02.2024 klarert at prisnot kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2023_105 Atezolizumab (Tecentriq) - subkutan formulering til bruk ved ulike indikasjoner der det i dag brukes intravenøs formulering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	23.10.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	20.11.2023 kun prisnotat
Dato for markedsføringstillatelse for indikasjonen	11.01.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.12.2023
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	31.01.2024 Dato for mottak av oppdatert preparatomtale fra leverandør er 06.02.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	08.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	81 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra leverandør, og hvorav 7 dager i påvente av endelig SPC. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	19.02.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 08. februar 2024

ID2023_105: Atezolizumab (Tecentriq) – Subkutan formulering

Bakgrunn

Det vises til anmodning fra Roche datert 20.10.2023 og til bestilling i Bestillerforum 20.11.2023: «Et prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for Atezolizumab (Tecentriq) i subkutan formulering (ID2023_105)».

En subkutan formulering av atezolizumab fikk MT i Europa 11.01.2024. Formuleringen er godkjent brukt ved samtlige indikasjoner der den intravenøse formuleringen av atezolizumab allerede har godkjenning.

Oppdatert SPC er publisert på Europakommisjonen sine nettsider:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240111161279/anx_161279_en.pdf

Tecentriq infusjonskonsentrat er markedsført som hetteglass med styrkene 840 mg og 1 200 mg. Atezolizumab i.v. doseres enten 840 mg hver 2. uke, 1 200 mg hver 3. uke eller 1 680 mg hver 4. uke, og gis som intravenøs infusjon over 60 minutter (første gang) eller 30 minutter (påfølgende infusjoner).

Atezolizumab s.c. skal administreres subkutant i løpet av om lag 7 minutter. Dosering er i SPC angitt til 1875 mg s.c. hver 3. uke.

Ifølge Farmastat ble det i løpet av hele 2023 solgt 3 086 pakninger av 1200 mg hetteglass og 1 697 pakninger av 840 mg hetteglass i 2023. Det er uvisst i hvilken grad Tecentriq s.c. vil erstatte salget av de ulike pakningene som er beregnet på intravenøs infusjon.

Det eksisterer en volumbasert avtale for Tecentriq 1 200 mg i.v. knyttet til ID2019_044 (ES-SCLC), ref. beslutning i Beslutningsforum 27.09.2021. Tecentriq 1 875 mg s.c. doseres med samme intervall som 1 200 mg i.v., og antas derfor å påvirke salget av denne pakningen. Det er enighet mellom Sykehusinnkjøp og Roche om at både pakninger av Tecentriq 1 875 mg s.c. og Tecentriq 1 200 mg i.v. skal telle med i det avtalte volum dersom den subkutane injeksjonen blir besluttet innført.



Pristilbud

Roche har 31.1.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
448992	Trinn 1: Tecentriq 1875 mg inj. løsning	52 886,80 NOK [^]	
448992	Trinn 2: Tecentriq 1875 mg inj. løsning	52 886,80 NOK [^]	

[^] Gyldig fra 01.03.2024, samme maksimalpris vil bli gjeldende for 1200 mg hetteglass.

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 870 249 NOK med maks AUP [redacted].
[redacted] Årskostnaden er beregnet med dosering 1875 mg hver 3. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Tecentriq er om lag [redacted] RHF-AUP (Trinn 2).

Administrasjonskostnader

Tecentriq s.c. er ikke beregnet til hjemmebruk, og det vil derfor tilkomme administrasjonskostnader for helseforetakene både for Tecentriq i.v. og Tecentriq s.c. Det antas at begge formuleringer vil administreres på poliklinikk, slik at det ikke blir forskjell mht. reiseutgifter.

I konkurransebestemmelsene til den nylig utlyste anskaffelsen 2407 Onkologi er følgende enhetskostnader¹ benyttet for administrasjon (KPI-justert for 2023-kroner):

Administrasjon – intravenøs: 3 512 NOK.

Inkluderer kostnader til tidsbruk for helsepersonell, produksjon på apotek, engangsutstyr og kostnader for tilleggsmedikasjon, overheadkostnader på 25%. Det er tatt utgangspunkt i administrasjon med varighet 30-60 minutter.

Administrasjon – subkutan formulering: 258 NOK.

Inkluderer tidskostnad for administrasjon av sykepleier, kostnader til engangsutstyr og overheadkostnader på 25 %. Det er antatt 0 NOK i arbeidskostnader fra sykehusapotek og 0 NOK i kostnader til tilsetningsstoffer.

Sammenstilling av legemiddelkostnadene med og uten administrasjonskostnader for de ulike formuleringene av atezolizumab:

Legemiddel	RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva. legemiddel	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva inkl adm.kostn.
Trinn 1:			
Tecentriq 1875 mg s.c. [^]			
Tecentriq 1200 mg i.v. ^{^^}			
Trinn 2:			
Tecentriq 1875 mg s.c. [^]			
Tecentriq 1200 mg i.v. ^{^^}			
Tecentriq 840 mg i.v. ^{^^}			

[^]Tilbudt pris 31.01.2024, ^{^^} Gjeldende avtalepris i 2307 Onkologi

¹ Tran, Linda Che. Administrasjonskostnader for ulike formuleringer av rituksimab og trastuzumab i norske helseforetak. En kvalitativ studie. MS thesis. UiT Norges arktiske universitet, 2019.



Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet av atezolizumab til subkutan injeksjon. Se kostnadssammenligning med og uten administrasjonskostnader over.

Legemiddelkostnadene for subkutan formulering

Med tilbudt pris

Påvirkning av eksisterende volumavtale

Det er enighet mellom Sykehusinnkjøp og Roche om at både pakninger av Tecentriq 1 875 mg og Tecentriq 1 200 mg skal telle med i det avtalte volum som er knyttet til tidligere beslutning for ID2019_044 (ES-SCLC). Tilbudt pris for Tecentriq s.c., både for Trinn 1 og Trinn 2, er imidlertid en del av foreliggende beslutning (ID2023_105).

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser av eventuell innføring av atezolizumab s.c. med tilbudt pris. Det er usikkert i hvilken grad subkutan bruk vil erstatte intravenøs bruk av atezolizumab.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom subkutan formulering blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemiddelet tas i bruk fra 15.04.2024, da prisen kan gjelde fra denne dato. Roche bekrefter at de er leveringsdyktige fra medio april 2024.

Informasjon om refusjon av atezolizumab s.c. (Tecentric s.c.) i andre land

Ingen informasjon tilgjengelig.

Oppsummering

Det er kun bestilt prisnotat fra Sykehusinnkjøp i denne saken. Med tilbudt pris har Tecentriq s.c.

Administrasjonskostnadene er lavere for subkutane formuleringer enn for intravenøs infusjon,

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n.a.	Bestilling fra Bestillerforum RHF 20.11.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.12.2023	



Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	31.01.2024	Oppdatert SPC mottatt: 06.02.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	81 dager hvorav 52 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra leverandør, og hvorav 7 dager i påvente av endelig SPC. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 23 dager.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 039 – 2024 ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling – 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 ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling – ny pris.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Mogamulizumab (Poteligeo) innføres ikke til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.
2. Dokumentasjonen av effekt er fortsatt usikker, og prisen er fortsatt for høy.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling – ny pris.

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling – 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.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at mogamulizumab (Poteligeo) ikke innføres til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.

Dokumentasjonen av effekt er fortsatt usikker, og prisen er fortsatt for høy.

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. Det vises til forenklet [metodevurdering datert 09.06.2021](#), der Direktoratet for medisinske produkter (DMP), tidligere DMP vurderte innsendt dokumentasjon og oppsummerte effekt, behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Poteligeo i henhold til bestilling ID2018_032 og godkjent preparatomtale.

Det vises også til prisnotat 1 datert 15.06.2021 og prisnotat 2 datert 27.04.2022.

Beslutningsforum besluttet i møte 23.05.2022 (Sak 063-2022) følgende:

1. *Mogamulizumab (Poteligeo) innføres ikke til behandling av voksne med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom som tidligere har fått minst én systemisk behandling.*
1. *Dokumentasjonen av effekt er usikker, og prisen er fortsatt for høy.*

Kyowa Kirin har 08.02.2024, tilbudt en ny pris som Sykehusinnkjøp mener kan legges til grunn for ny vurdering. Det er ikke tilkommet annen ny dokumentasjon i denne saken.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Lymfom er en samlebetegnelse på kreftsykdommer utviklet fra celler i lymfesystemet, først og fremst fra cellelinjer innen lymfocyttekket. Kutant T-cellelymfom (CTCL) er en fellesbetegnelse for T-cellelymfomer med tilknytning til huden. Mycosis fungoides er den vanligste undergruppen av CTCL og utgjør i overkant av halvparten av tilfellene. Mycosis fungoides har et vedvarende og relapserende forløp, og prognosen er avhengig av sykdomsstadium. Stadium IA eller IB har gode prognoser, men hos en del av pasientene progredierer sykdommen til avanserte stadier. Mycosis fungoides stadium IIB og III har en median overlevelse på 4-6 år, og stadium IV har en dårligere prognose med median overlevelse under 4 år. Sézarys syndrom er en sjeldnere tilstand og utgjør om lag 3-5 % av alle CTCL tilfellene, og anses å være mer aggressiv enn mycosis fungoides, en større symptombyrde, et lavere potensiale for remisjon og en lavere forventet overlevelse.

Alvorlighet og prognosetap

Det er ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, men pasienter med mycosis fungoides og Sézarys syndrom som tidligere har fått minst én systemisk behandling har en betydelig redusert overlevelse sammenlignet med den generelle befolkningen.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 200-300 pasienter lever med mycosis fungoides/Sézarys syndrom i Norge i dag. Det vurderes at om lag 10 pasienter vil være aktuelle for behandling med mogamulizumab hvert år i Norge, 8 pasienter med mycosis fungoides og 2 pasienter med Sézarys syndrom.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.

Dosering:

Anbefalt dose er 1 mg/kg mogamulizumab (Poteligeo) administrert som en intravenøs infusjon over minst 60 minutter. Administrering skjer ukentlig på dag 1, 8, 15 og 22 i den første 28-dagerssyklusen, etterfulgt av infusjoner annenhver uke på dag 1 og 15 i hver påfølgende 28-dagerssyklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Virkemekansime

Mogamulizumab (Poteligeo) er et monoklonalt antistoff (et afukosylert, humanisert IgG1 kappa-immunglobulin) som bindes selektivt til CCR4, som er en G-protein-koblet reseptor for CC kjemokiner. CCR4 er involvert i transport av lymfocytter til 8 ulike organer, inkludert huden, noe som fører til depleksjon av målcellene. CCR4 uttrykkes på overflaten til noen kreftceller, inkludert T-cellemaligniteter, som MF og SS der ekspresjon av CCR er inherent.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til godkjent [preparatomtale](#) for mogamulizumab (Poteligeo)

Effektdokumentasjon

Effekten for mogamulizumab (Poteligeo) kommer fra den randomiserte, aktivt kontrollerte, åpne, fase III-studien MAVORIC som inkluderte 372 pasienter med mycosis fungoides/Sézarys syndrom som tidligere hadde fått minst én systemisk behandling. DMP vurderer at mogamulizumab (Poteligeo) kan være et nyttig behandlingsalternativ for aktuell pasientpopulasjon, men det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget er beheftet med stor usikkerhet som skyldes mangel på

relevant komparator for norsk praksis og utstrakt grad av behandlingsbytte i MAVORIC-studien. Det samlede dokumentasjonsgrunnlaget er ikke egnet til å belyse relativ effekt av mogamulizumab (Poteligeo) sammenlignet med placebo eller andre behandlingsalternativer ved utbredt sykdom.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Kyowa Kirin har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet en kostnad/effekt ratio (IKER) i denne saken. Dette gjør at det er betydelig usikkerhet rundt hvilken pris som vil gjøre behandlingen kostnadseffektiv.

Budsjettkonsekvenser

I forenklete budsjettberegninger har Legemiddelverket estimert at behandling av 10 pasienter årlig med mogamulizumab (Poteligeo) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens (legemiddelkostnader og administrasjonskostnader) på 21,4 millioner NOK med maks AUP og [REDACTED] NOK RHF- AUP med første tilbud (20.05.2021). Budsjettkonsekvensene anslås ytterligere redusert med om lag [REDACTED] med tilbudet mottatt 08.02.2024.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom mogamulizumab (Poteligeo) blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, vil legemiddelet kunne tas i bruk fra 15.04.2024, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av mogamulizumab (Poteligeo) i andre land

- Sverige: Oppdatering 21.12.2023: *NT-rådets rekommendation till regionerna är:*
 - att Poteligeo kan användas till patienter i avancerad sjukdomsfas med stort lidande vid mycosis fungoides (stadium IIIA-B och IVA-IVB) och Sézarys syndrom, om andra behandlingsalternativ saknas
 - att Poteligeo kan används som bryggbehandling till allogen hematopoetisk stamcellstransplantation - att beslut om insättande av Poteligeo bör diskuteras på nationell multidisciplinär konferens (MDK)Lenke: [Poteligeo \(mogamulizumab\) vid mycosis fungoidis \(janusinfo.se\)](https://janusinfo.se)
- Danmark, 21.06.2021: *Medicinerådet anbefaler ikke mogamulizumab til patienter med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom, fordi det er usikkert, hvor godt lægemidlet virker i forhold til den behandling, patienterne får i dag. Samtidig er prisen for høj i forhold til den usikre effekt.* Lenke: [Mogamulizumab \(Poteligeo\) - Behandling af voksne patienter med mycosis fungoides \(MF\) eller Sézarys syndrom \(SS\), der har modtaget mindst en tidligere systemisk behandling \(medicineradet.dk\)](https://medicineradet.dk)
- Skottland (SMC), 07.06.2021: *mogamulizumab (Poteligeo) is accepted for restricted use within NHSScotland: - for the treatment of patients with advanced MF or SS (stage ≥IIB MF and all SS) following at least one prior systemic therapy, who are clinically ineligible for or refractory to treatment with brentuximab vedotin.* Lenke: [mogamulizumab \(Poteligeo\) \(scottishmedicines.org.uk\)](https://scottishmedicines.org.uk)
- England (NICE/NHS), 15.12.2021: *Mogamulizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating Sézary syndrome in adults who have had at least 1 systemic treatment. It is recommended only if the company provides mogamulizumab according to the commercial arrangement. Mogamulizumab is recommended as an option for treating mycosis fungoides in adults, only if: - their condition is stage 2B or above and -*

they have had at least 2 systemic treatments and - the company provides mogamulizumab according to the commercial arrangement.

Lenke: [1 Recommendations | Mogamulizumab for previously treated mycosis fungoides and Sézary syndrome | Guidance | NICE](#)

Vedlegg og lenker:

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling - ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.04.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	14.05.2018 - 26.04.2021
Beslutninger i Beslutningsforum for nye metoder	30.08.2021 og 23.05.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	08.02.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	09.02.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	2 dager
Saken oversendt RHFene til beslutning	09.02.2024
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 09. februar 2023

ID2018_032: Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 09.06.2021, der Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og oppsummert effekt, behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Poteligeo i henhold til bestilling ID2018_032 og godkjent preparatomtale.

Det vises også til prisnotat 1 datert 15.06.2021 og prisnotat 2 datert 27.04.2022. Beslutningsforum besluttet følgende ved forrige behandling av saken 23.05.2022:

1. Mogamulizumab (Poteligeo) innføres ikke til behandling av voksne med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom som tidligere har fått minst én systemisk behandling.
2. Dokumentasjonen av effekt er usikker, og prisen er for høy.

Legemiddelverket mener at behandling med Poteligeo har en gunstig effekt, men det har ikke vært mulig å kvantifisere hva legemiddelets effekt er relativt til den behandlingen som per i dag tilbys i norsk klinisk praksis. Det kliniske dokumentasjonsgrunnlaget er beheftet med stor usikkerhet som skyldes mangel på relevant komparator (for norsk praksis) og utstrakt grad av behandlingsbytte i MAVORIC-studien.

Pristilbud

Kyowa Kirin har 08.02.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende pris som kan ligge til grunn for ny vurdering:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	RHF-AUP inkl. mva.
522964	Konsentrat til inf. 4 mg/ml, 1 x 5 ml	20 825,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] for første år og [redacted] for påfølgende år med tilbudt RHF-AUP og hhv. 2 338 440 NOK og 2 171 833 med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med



dosering 1 mg/kg mogamulizumab ukentlig på dag 1, 8, 15 og 22 i den første 28-dagerssyklusen, etterfulgt av infusjoner annenhver uke på dag 1 og 15 i hver påfølgende 28-dagerssyklus i henhold til SPC. Det er tatt utgangspunkt i en pasient på 75 kg (4 hetteglass per dose). Med behandlingsslengde begrenset til 319 dager, som er gjennomsnittlig behandlingsslengde i MAVORIC studien, blir kostnaden per pasient om lag [REDACTED] RHF-AUP. Tilsvarende kostnad var om lag [REDACTED] RHF-AUP ved forrige tilbud.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2018_032):

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva. (gjennomsnitt av 2 år)
1	15.06.2021	[REDACTED]	[REDACTED]
2	27.04.2022	[REDACTED]	[REDACTED]
3 (dette)	09.02.2024	[REDACTED]	[REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet en kostnad/effekt ratio (IKER) i denne saken. Dette gjør at det er betydelig usikkerhet rundt hvilken pris som vil gjøre behandlingen kostnadseffektiv.

Budsjettkonsekvenser

I forenklede budsjettberegninger har Legemiddelverket estimert at behandling av 10 pasienter årlig med mogamulizumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens (legemiddelkostnader og administrasjonskostnader) på 21,4 millioner NOK med maks AUP og [REDACTED] RHF- AUP med første tilbud (20.05.2021). Budsjettkonsekvensene anslås ytterligere redusert med om lag [REDACTED] NOK med tilbudet mottatt 08.02.2024.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom mogamulizumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 18.03.2024, vil legemidlet kunne tas i bruk fra 15.04.2024, da prisen kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av mogamulizumab (Poteligeo) i andre land

Sverige (oppdatering 21.12.2023)¹: NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Poteligeo kan användas till patienter i avancerad sjukdomsfas med stort lidande vid mycosis fungoides (stadium IIIA-B och IVA-IVB) och Sézarys syndrom, om andra behandlingsalternativ saknas
- att Poteligeo kan används som bryggbehandling till allogen hematopoetisk stamcellstransplantation
- att beslut om insättande av Poteligeo bör diskuteras på nationell multidisciplinär konferens (MDK).

¹ [https://janusinfo.se/download/18.640071b218c8af09be96398/1703173441411/Poteligeo-\(mogamulizumab\)-231221.pdf](https://janusinfo.se/download/18.640071b218c8af09be96398/1703173441411/Poteligeo-(mogamulizumab)-231221.pdf)



Danmark², 21.06.2021: Medicinrådet **anbefaler ikke** mogamulizumab til pasienter med mycosis fungoides eller Sézarys syndrom, fordi det er usikkert, hvor godt lægemidlet virker i forhold til den behandling, pasienterne får i dag. Samtidig er prisen for høy i forhold til den usikre effekt.

Skottland (SMC)³, 07.06.2021: mogamulizumab (Poteligeo) is accepted for restricted use within NHSScotland:

- for the treatment of patients with advanced MF or SS (stage \geq IIB MF and all SS) following at least one prior systemic therapy, who are clinically ineligible for or refractory to treatment with brentuximab vedotin.

England (NICE/NHS)⁴, 15.12.2021: Mogamulizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating Sézary syndrome in adults who have had at least 1 systemic treatment. It is recommended only if the company provides mogamulizumab according to the commercial arrangement.

Mogamulizumab is recommended as an option for treating mycosis fungoides in adults, only if:

- their condition is stage 2B or above and
- they have had at least 2 systemic treatments and
- the company provides mogamulizumab according to the commercial arrangement.

Oppsummering

Det legges frem et forbedret pristilbud fra Kyowa Kirin for bruk av mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

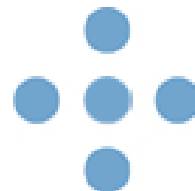
Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n.a.	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	08.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	09.02.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	2 dager	

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m/mogamulizumab-poteligeo-behandling-af-voksne-pasienter-med-mycosis-fungoides-mf-eller-sezarys-syndrom-ss-der-har-modtaget-mindst-en-tidligere-systemisk-behandling>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mogamulizumab-poteligeo-full-smc2336/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA754/chapter/1-recommendations>



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 040 – 2024 ID2023_058 Lebrikizumab (Ebglyss) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling - 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 ID2023_058 Lebrikizumab (Ebglyss) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling - ny pris.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Lebrikizumab (Ebglyss) innføres kun til behandling av alvorlig atopisk dermatitt (AD) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

Biologiske legemidler skal forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller

et privat ideelt sykehus med avtale med et regionalt helseforetak med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder og alle skal være oppfylt:

- 1) Krav til alvorlighet: EASI1-skår over eller lik 21, POEM2-skår ≥ 17 , og DLQI3-skår ≥ 11 .*
- 2) Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3) Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, skal denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder skal det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

4. Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for TNBIO anbudet (2406b), tentativt 1. mai 2024.

Oslo, 08.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_058 Lebrikizumab (Ebglyss) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling - ny pris.

Notat

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

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

Dato: 08.03.2024

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

ID2023_058 Lebrikizumab (Ebglyss) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling - 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.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at lebrikizumab (Ebglyss) innføres kun til behandling av alvorlig atopisk dermatitt (AD) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling.

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

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med *Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem*, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi. Herunder skal følgende anbefalinger legges til grunn:

Biologiske legemidler skal forskrives av spesialister i hud- og veneriske sykdommer med god kjennskap til atopisk eksem behandling og vurdering (skåring) av alvorlighetsgrad. Forskrivingen skal godkjennes av fagmiljøet ved et offentlig eller et privat ideelt sykehus med avtale med et regionalt helseforetak med minst to spesialister i hud- og veneriske sykdommer.

Følgende startkriterier gjelder og alle skal være oppfylt:

- 1) Krav til alvorlighet: EASI1-skår over eller lik 21, POEM2-skår \geq 17, og DLQI3-skår \geq 11.*
- 2) Alvorlig sykdom ved flere anledninger over en periode på 3-6 måneder.*
- 3) Biologisk behandling kan benyttes når behandlingsmål ikke er nådd, eller effekten er kortvarig, ved bruk av topikal og/eller lysbehandling, og når minst en systemisk behandling er prøvd.*

Følgende stoppkriterier gjelder:

- 1) Dersom pasienten ikke har hatt adekvat respons på behandlingen, skal denne stoppes etter 16 uker.*
- 2) Ved god effekt av behandlingen og minimal sykdomsaktivitet de siste 12 måneder skal det gjøres forsøk med å stoppe behandlingen.*

Ved residiv kan behandling gjenopptas.

Kontroll anbefales hver tredje måned, noe hyppigere i starten, og bør innbefatte EASI, DLQI, POEM og blodprøvene Hemoglobin, Leukocytter m differensialtelling, ALAT og Serum-kreatinin.

Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for TNBIO anbudet (2406b), tentativt 1. mai 2024.

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 nytt pristilbud for et nytt legemiddel i Nye metoder. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har gjennomført en forenklet vurdering av ID2023_058 lebrikizumab (Ebglyss) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling, i henhold til godkjent preparatomtale.

Firma, Almirall har etter avtale med DMP ikke levert inn dokumentasjon til en metodevurdering.

Tidligere beslutning i Beslutningsforum 22.01.2024 (Sak 007-2024)

Ebglyss ble besluttet ikke innført til behandling av AD.

1. Lebrikizumab (Ebglyss) innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling.
2. Prisen er for høy i forhold til andre godkjente behandlingsalternativer.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør

Behandlingsprinsippet (interleukinhemmer) er kjent fra før hos aktuell pasientgruppe. DMP har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud. Behandlingene er innført med vilkår tilknyttet beslutningen En eventuell innføring av lebrikizumab (Ebglyss) ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. DMP har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om lebrikizumab (Ebglyss) i henhold til den godkjente indikasjonsordlyden.

- Spesialistgruppen for TNFBIO anbudet har gitt innspill om at lebrikizumab (Ebglyss) kan anses å være tilstrekkelig sammenlignbart, med hensyn på effekt og sikkerhet, med andre interleukin (IL)-hemmere til behandling av alvorlig atopisk dermatitt.
- I oppdaterte anbefalinger for alvorlig AD i TNF BIO anbudet står det følgende: «På bakgrunn av informasjon om mulige bivirkninger ved bruk av JAK-hemmere, samt manglende langtidsdata for aktuell pasientgruppe, anbefaler Spesialistgruppen at interleukin-hemmere (anti-IL4/IL-13) bør inntil videre være foretrukket behandlingsvalg ved atopisk dermatitt.»

Det er her tidligere mottatt et innspill fra firma samt et fra pasientforening, og innspillene er vurdert.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra [metodevurderingen](#)

Alvorlighet og prognosetap

Ikke beregnet.

Pasientgrunnlag i Norge

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

Behandling i norsk klinisk praksis

RHFene/HFene har avtaler på legemidler til behandling av alvorlig atopisk dermatitt (fordelt på voksne og ulike aldersgrupper hos barn/ungdom) i legemiddelanbudene 2306a og 2306b TNF BIO:

- IL-hemmer: dupilumab (IL-4 og IL-13) ([ID2017 055](#), [ID2018 113](#), [ID2019 082](#))
- JAK-hemmere: baricitinib (JAK 1,2) ([ID2020 007](#)), abrocitinib (JAK 1) ([ID2021 053](#)), upadacitinib (JAK 1, JAK 1/3) ([ID2021 085](#))

Alle de overnevnte behandlingene er innført av Beslutningsforum RHF med vilkår tilknyttet beslutningen: «Behandlingen skal gjennomføres i tråd med Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi.

Behandling med aktuelt legemiddel

Indikasjon

Lebrikizumab (Ebglyss) er indisert til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Interleukin-13-hemmer.

Dosering

Den anbefalte dosen med lebrikizumab (Ebglyss) er 500 mg (to 250 mg injeksjoner) ved både uke 0 og uke 2, etterfulgt av 250 mg administrert subkutant annenhver uke opptil uke 16. Det bør vurderes å avbryte behandlingen hos pasienter som ikke har fått klinisk respons etter 16 ukers behandling. Noen pasienter med innledende, delvis respons kan forbedres ytterligere ved fortsatt behandling annenhver uke opptil uke 24. Når klinisk respons er oppnådd, er den anbefalte vedlikeholdsdosen av lebrikizumab (Ebglyss) 250 mg hver fjerde uke.

Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene er konjunktivitt (6,9 %), reaksjoner på injeksjonsstedet (2,6 %), allergisk konjunktivitt (1,8 %) og tørre øyne (1,4 %).

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for lebrikizumab (Ebglyss)

Effekt

Effekt og sikkerhet av lebrikizumab (Ebglyss) som monoterapi (ADvocate-1, ADvocate-2), eller med samtidig TCS (ADhere), er evaluert i tre randomiserte (2:1), dobbeltblinde, placebokontrollerte pivotale studier. Lebrikizumab (Ebglyss) er studert hos totalt hos 1062 voksne og ungdom. Pasientene i studiene måtte ha moderat-til-alvorlig atopisk dermatitt, definert av et eksemområde og alvorlighetsindeks (EASI) ≥ 16 , utprøvernes globale vurdering (IGA) ≥ 3 og en involvering av kroppsoverflateareal (BSA) på ≥ 10 %.

Pasienter som ble inkludert i de tre studiene hadde tidligere hatt en utilstrekkelig respons på lokal behandling eller at dette var kontraindisert. I alle tre studiene ble pasientene randomisert til en innledende dose på 500 mg lebrikizumab (Ebglyss) ved uke 0 og 2, etterfulgt av 250 mg annenhver uke til uke 16, eller tilsvarende placebo. I ADhere fikk studiedeltakere samtidig

behandling med lav-til-middels potent topikale kortikosteroider (TCS) eller topikale kalsinevrinhemmere (TCI) på aktive lesjoner. Pasienter som oppnådde IGA 0 eller 1 eller minst 75 % reduksjon i EASI (EASI 75) uten å ha fått akuttbehandling ble randomisert og blindet til å videre motta enten:

- lebrikizumab 250 mg annenhver uke
- lebrikizumab 250 mg hver 4. uke; eller
- tilsvarende placebo opp til 52 uker

I ADvocate-1 og 2 ble pasienter som ikke oppnådde IGA 0 eller 1 eller EASI 75 ved uke 16, eller som fikk akuttmedisin før uke 16, lagt inn i en Escape Arm og behandlet med åpen lebrikizumab (Ebglyss) 250 mg annenhver uke til og med uke 52. I ADvocate-1 og ADvocate-2, etter å ha fullført den 52-ukers studien, og i ADhere, etter å ha fullført den 16-ukers studien, ble pasienter tilbudt muligheten til å fortsette behandlingen i en separat langvarig forlengelsesstudie (ADjoin). I alle de tre pivotale studiene var de ko-primære endepunktene prosentandelen av pasienter med IGA 0 eller 1 (“klar” eller “nesten klar”), med en ≥ 2 -punkts reduksjon fra baseline, og prosentandelen av pasienter som oppnådde EASI 75 fra baseline til uke 16. Resultatet for de ko-primære endepunktene i ADvocate-1, ADvocate-2 og ADhere er vist i tabellen under.

	ADvocate-1		ADvocate-2	
	Uke 16			
	Placebo N=141	Lebrikizumab 250 mg Q2W N=283	Placebo N=146	Lebrikizumab 250 mg Q2W N=281
IGA 0 eller 1, %	12,7	43,1	10,8	33,2
EASI 75, %	16,2	58,8	18,1	52,1
	ADhere			
	Uke 16			
	Placebo + TCS N=66		Lebrikizumab 250 mg Q2W + TCS N=145	
IGA 0 eller 1, %	22,1		41,2	
EASI 75, %	42,2		69,5	
	ADvocate-1 og ADvocate-2 (sammenslått)			
	Uke 52			
	Placebo (lebrikizumab tilbaketrekning) N=60		Lebrikizumab 250 mg Q4W ^a N=118	
IGA 0 eller 1, %	47,9		76,9	
EASI 75, %	66,4		81,7	

^a Godkjent dosering: Når klinisk respons er oppnådd, er den anbefalte vedlikeholdsdosen av lebrikizumab 250 mg hver fjerde uke.

EMA har oppsummert i EPAR at for de undersøkte utfallsmålene viser studiene at lebrikizumab (Ebglyss) har bedre effekt enn placebo og er en relevant og effektiv behandling av ungdom og voksne med moderat til alvorlig atopisk dermatitt som er aktuelle for systemisk behandling. Dette gjelder både som monoterapi og i kombinasjon med TCS og TCI. Resultatene var statistisk signifikante.

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Almirall har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Budsjettkonsekvenser

DMP skriver at en eventuell innføring av lebrikizumab (Ebglyss) ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemidlet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.

Lebrikuzumab (Ebglyss) er en interleukin-13-hemmer (IL-13) til subkutan injeksjon. Basert på tilbudt pris er behandling med Ebglyss

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom lebrikuzumab (Ebglyss) blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemidlet tas i rutinemessig bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for TNBIO anbudet (2406b), tentativt i 1. mai 2024.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.
- Danmark: Desember 2023: «Medicinrådet har besluttet, at lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning.» Saken mangler endelig godkjenning av Medicinrådet. Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/lebrikizumab-ebglyss-atopisk-eksem-direkte-indplacering>
- Skottland (SMC): ingen tilgjengelig informasjon
- England (NICE/NHS): pågående vurdering. Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11349>

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Innspill [fra firma](#) 02.01.2024
4. Innspill fra [Psoriasis- og eksemforbundet](#) 03.01.2024
5. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
6. Lenke til [metodevurdering](#)

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2023_058 Lebrikizumab (Ebglyss) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling - ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.04.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.05.2023
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	16.11.2023
Dokumentasjon bestilt av Direktoratet for medisinske produkter (DMP)	NA
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos DMP	NA
Rapport ferdigstilt fra DMP	14.12.2023
Saksbehandlingstid hos DMP	-
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	ND
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.01.2024 Dato for nei-beslutning i Beslutningsforum
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	29.01.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.01.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	9 dager hvorav 8 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.02.2023
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 30. januar 2024

ID2023_058: Lebrikizumab (Ebglyss) til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom over 12 år – Prisnotat 2

Bakgrunn

Dette er et oppdatert prisnotat vedrørende Ebglyss til behandling av atopisk dermatitt (AD). Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 14.12.2023, godkjent preparatomtale samt tidligere prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 22.12.2023.

I Beslutningsforum 22.01.2024 ble Ebglyss ble besluttet ikke innført til behandling av AD. Følgende beslutning ble fattet:

- Lebrikizumab (Ebglyss) innføres ikke til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre med en kroppsvekt på minst 40 kg som er aktuelle for systemisk behandling.*
- Prisen er for høy i forhold til andre godkjente behandlingsalternativer.*
- Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.*

Etter dialog med Sykehusinnkjøp har Almirall gitt et nytt pristilbud på Ebglyss.

Pristilbud

Almirall har 29.01.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
571660	Ebglyss 250 mg, ferdigfylt penn (2 stk)	29 302,20 NOK	
430825	Ebglyss 250 mg, ferdigfylt sprøyte (2 stk)	29 302,20 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] det første behandlingsåret og en årskostnad på [redacted] for påfølgende år med tilbudt RHF-AUP. Tilsvarende årskostnader basert på maks AUP blir henholdsvis 278 894 NOK det første året og 190 988 NOK i påfølgende år. Årskostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC på 500 mg lebrikizumab i uke 0 og uke 2, etterfulgt av 250



mg lebrikizumab annenhver uke opptil uke 16, og deretter en vedlikeholdsdose på 250 mg lebrikizumab hver fjerde uke. Månedskostnaden for Ebglyss er om lag [redacted] det første behandlingssåret og om lag [redacted] i påfølgende år med RHF-AUP.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2023_058):

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.*	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.*
1	22.12.2022	[redacted]	[redacted]
2 (dette)	29.01.2024	[redacted]	[redacted]

*Basert på vedlikeholdsdosering på 250 mg hver 4. uke.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet av behandling med Ebglyss sammenlignet med relevante komparatorer er ikke beregnet.

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidlene etter anbud 2306b er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingssår (oppstart) og senere behandlingssår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingssår. Rangeringen i TNFBIO anbudet baserer seg på behandlingssårene samlet. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP. Blant legemidlene i rangeringen under, er dupilumab (Dupixent) en IL-hemmer, mens de øvrige er Janus-kinase hemmere (JAK-hemmere).

Legemiddelkostnad for Ebglyss (lebrikizumab) basert på tilbudspris datert 29.01.2024

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Lebrikizumab Ebglyss	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Behandlingskostnader ved alvorlig AD hos voksne basert på gjeldende anbudspriser i 2306b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Baricitinib Olumiant	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Abrocitinib Cibinqo	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Upadacitinib Rinvoq 15 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dupilumab Dupixent	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Upadacitinib Rinvoq 30 mg	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser. Legemiddelverket skriver at en eventuell innføring av Ebglyss ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. Legemiddelet vil inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Ebglyss blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.03.2024, kan legemidlet tas i rutinemessig bruk ved oppstart av neste avtaleperiode for TNBIO anbudet (2406b), tentativt i 1. mai 2024.

Informasjon om refusjon av lebrikizumab (Ebglyss) i andre land

Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.

Danmark: Desember 2023: «*Medicinrådet har besluttet, at lægemidlet kan indplaceres direkte i en behandlingsvejledning.*» Saken mangler endelig godkjenning av Medicinrådet.

Lenke: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/lebrikizumab-ebglyss-atopisk-eksem-direkte-indplacering>

Skottland (SMC): Ingen tilgjengelig informasjon

England (NICE/NHS): Pågående vurdering.

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11349>

Oppsummering

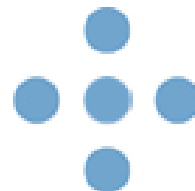
Ebglyss er en interleukin-13-hemmer (IL-13) til subkutan injeksjon. Basert på tilbudt pris er behandling med Ebglyss [REDACTED]

I oppdaterte anbefalinger for alvorlig AD i TNF BIO anbudet står det følgende: «*På bakgrunn av informasjon om mulige bivirkninger ved bruk av JAK-hemmere, samt manglende langtidsdata for aktuell pasientgruppe, anbefaler Spesialistgruppen at interleukin-hemmere (anti-IL4/IL-13) bør inntil videre være foretrukket behandlingsvalg ved atopisk dermatitt.*»

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.01.2024	Dato for nei-beslutning i Beslutningsforum.
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	29.01.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.01.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	9 dager hvorav 8 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 041 – 2024 ID2019_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder-ny vurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder-ny vurdering.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Fenfluramin (Fintepla) innføres til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.
2. Behandling med fenfluramin (Fintepla) skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med Dravets syndrom.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:

- Fenfluramin (Fintepla) skal gis som tilleggsbehandling til andre antiepileptika til pasienter med Dravets syndrom fra 2 års alder som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet.
- Før oppstart av behandling med fenfluramin (Fintepla) skal anfallstype og anfallsfrekvens monitoreres i minst 3 måneder.
- Pasienten skal har 4 eller flere konvulsive anfall med observerbare motoriske komponenter definert som følgende: (hemikloniske, toniske, kloniske,

tonsiskatoniske, generaliserte toniske, kloniske anfall og fokale anfall med tydelige motoriske tegn) i løpet av en 4 ukers periode.

- Før behandlingsstart skal ekkokardiogram tas for å fastslå baseline og utelukke underliggende hjerteklaffsykdom eller pulmonal hypertensjon.

Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden.

Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.

Behandlingen skal avsluttes dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i frekvensen av konvulsive anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen.

Effekt og bivirkninger ved behandling skal følges tett, og som minimum skal det foretas en evaluering årlig. Pasientene skal løpende evalueres med hjerterovervåkning ved hjelp av ekkokardiografi som angitt i godkjent preparatomtale.

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 15.04.2024.

Oslo, 11.03.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder-ny vurdering.

Notat

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

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

Dato: 10.03.2024

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

ID2019_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder - ny vurdering

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at fenfluramin (Fintepla) innføres til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

Behandling med fenfluramin (Fintepla) skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med Dravets syndrom.

Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:

- Fenfluramin (Fintepla) skal gis som tilleggsbehandling til andre antiepileptika til pasienter med Dravets syndrom fra 2 års alder som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet.
- Før oppstart av behandling med fenfluramin (Fintepla) skal anfallstype og anfallsfrekvens monitoreres i minst 3 måneder.
- Pasienten skal ha 4 eller flere konvulsive anfall med observerbare motoriske komponenter definert som følgende: (hemikloniske, toniske, kloniske, tonsiskatoniske, generaliserte toniske, kloniske anfall og fokale anfall med tydelige motoriske tegn) i løpet av en 4 ukers periode.
- Før behandlingsstart skal ekkokardiogram tas for å fastslå baseline og utelukke underliggende hjerteklaffsykdom eller pulmonal hypertensjon.

Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden.

Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.

Behandlingen skal avsluttes dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i frekvensen av konvulsive anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen.

Effekt og bivirkninger ved behandling skal følges tett, og som minimum skal det foretas en evaluering årlig. Pasientene skal løpende evalueres med herteovervåkning ved hjelp av ekkokardiografi som angitt i godkjent preparatomtale.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 15.04.2024.

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 legemiddel i Nye metoder. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser for ID2019_111 fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år, i henhold til godkjent preparatomtale.

Det er i etterkant av beslutningen i Beslutningsforum 12.02.2024 gjort en ny vurdering vedrørende bruk av andre antiepileptika som tilleggsbehandling til fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol (Epidyolex).

DMP har vurdert at det per i dag ikke er tilstrekkelige data fra norsk klinisk praksis på om bruken av samtidige antiepileptika vil være forskjellig mellom fenfluramin og cannabidiol. DMP foreslår derfor at det i kostnadssammenligningen mellom fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol (Epidyolex) ikke tas hensyn til kostnader for tilleggsbehandling med andre antiepileptika.

På bakgrunn av denne vurderingen er kostnadssammenligningene av fenfluramin (Fintepla) mot cannabidiol (Epidyolex) oppdatert i forhold til tidligere kostnadssammenligninger ved at kostnadene for tilleggsbehandling med stiripentol og klobazam er utelatt i analysene.

Det er i tillegg innhentet innspill til start-stoppkriterier fra medisinske fagekspertene.

DMPs metodevurdering har tatt utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet UCB. DMP mener det er knyttet stor usikkerhet til flere sentrale parametere og antagelser i den helseøkonomiske analysen, og at modellen er unødig komplisert og lite transparent. DMP presenterer derfor ikke en egen hovedanalyse i denne metodevurderingen, men har i stedet endret noen få parametere i den helseøkonomiske analysen der DMP mener antagelsene til UCB er urimelige, og presenterer et *grunnscenario* og flere ulike andre scenarioanalyser. Det betyr at DMP i stor grad har brukt de samme antagelsene som UCB har brukt i sine analyser, uten at modellen og antagelsene er fullstendig validert. De vurderingene som er gjort anses å være tilstrekkelige for å belyse prioriteringskriteriene og på et hensiktsmessig nivå med tanke på ressursbruk. På grunn av denne tilnærmingen vil modellens input og antagelser ikke automatisk kunne godtas eller være overførbare til andre metodevurderinger.

Tidligere beslutning i Beslutningsforum (12.02.2024) Sak 015-2024.

1. Fenfluramin (Fintepla) innføres ikke til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

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.

Det er her mottatt et innspill fra firma og to innspill fra pasientforening, som er vurdert.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

DS er en sjelden, genetisk sykdom som særlig kjennetegnes av en vanskelig *alvorlig* epilepsi og *tilleggsvansker*. Sykdommen debuterer første leveår (4-8 måneders alder) hos et tidligere friskt barn, med langvarige krampeanfall utløst av feber. De fleste eldre barn og voksne med DS har motoriske vansker samt kognitiv og atferdsmessig funksjonsnedsettelse. Pasienter med DS lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. De fleste vil ha en utviklingshemming i voksen alder og et livslangt behov for omsorgstjenester. *Epilepsiforbundet DS har gitt brukerinnspill som gir innsikt i hvordan det er å leve med DS, se vedlegg 1 i metodevurderingsrapporten.*

Alvorlighet og prognosetap

Pasientene med DS er født symptomfrie, men utvikler etter hvert hyppige epileptiske anfall med forsinket psykomotorisk utvikling, kognitiv svikt, motoriske problemer og ulike tilleggsvansker. De fleste pasienter med DS vil ha en utviklingshemming i voksen alder, og pasientene har et stort og ofte livslangt behov for omsorg. Pasientene har i tillegg redusert forventet levetid sammenlignet med den øvrige befolkningen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. UCB har beregnet at DS for denne populasjonen behandlet med cannabidiol har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 43 QALY. Tilsvarende alvorlighet er beregnet i en tidligere metodevurdering for tilsvarende pasientpopulasjon.

Pasientgrunnlag i Norge

Omtrent 4-5 pasienter får diagnosen DS hvert år i Norge. Per i dag er det registrert vel 70 pasienter med sykdommen, men det reelle antallet kan være nærmere 100 pasienter. Denne metodevurderingen gjelder barn fra 2 års alder og voksne med DS som har forsøkt minst to epilepsilegemidler og som fortsatt har krampeanfall. Om lag 40 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med fenfluramin (Fintepla).

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandlingen retter seg i hovedsak mot epilepsien. Valproat er gjerne førstevalg, mens klobazam, stiripentol, topiramet eller klonazepam er andrevalg. Fra januar 2022 er cannabidiol (Epidyolex), gitt sammen med klobazam, innført med start- og stoppkriterier til behandling av DS i nye metoder ([ID2018 081](#)), og er tilgjengelig som et tredjevalg. Norske medisinske fageksperter forteller at fenfluramin kan få samme plassering i behandlingen som cannabidiol. Cannabidiol (Epidyolex) er komparator i metodevurderingen. De medisinske fagekspertene som har gitt innspill til DMP i forbindelse med metodevurderingen har vurdert at tilsvarende start- og stoppkriterier som er innført for behandling med cannabidiol også vil være relevante for behandling med fenfluramin.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Fenfluramin (Fintepla) er indisert til behandling av epileptiske anfall forbundet med DS som tilleggshandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

Andre godkjente indikasjoner

Fenfluramin (Fintepla) er indisert til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder. Metodevurdering bestilt, ID2022_068.

Virkningsmekanisme

Fenfluramin (Fintepla) er et serotoninfrisettende legemiddel til behandling av pasienter med DS. Det er ikke helt kjent hvordan fenfluramin (Fintepla) virker, men det antas å virke ved å øke mengden av signalstoffet serotonin i hjernen. Dette kan bidra til å redusere antall krampeanfall. Den eksakte virkningsmekanismen til fenfluramin (Fintepla) ved DS og Lennox-Gastauts syndrom er ikke kjent.

Dosering

Mikstur som tas oralt to ganger daglig. Anbefalt vedlikeholdsdose etter opptitrering er 0,4 mg/kg/døgn (maksimalt 17 mg) med stiripentol og opptil 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg) uten stiripentol.

Behandlingen kan være livslang. Fenfluramin (Fintepla) tas i tillegg til andre legemidler mot epilepsi.

Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen ved DS

De hyppigst rapporterte bivirkningene er redusert appetitt (34,7 %), diaré (19,9 %), øvre luftveisinfeksjon (18,1 %), unormalt EKG (18,1 %), fatigue (18,1 %), feber (17,6 %), redusert blodglukose (14,4 %) og somnolens (13,0 %).

For mer detaljert informasjon se godkjent preparatomtale for [fenfluramin](#) (Fintepla).

Effektdokumentasjon

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med fenfluramin (Fintepla) ved DS er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudiene ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med fenfluramin (Fintepla) eller med placebo, begge sammen med andre legemidler mot epilepsi. Etter 14-15 uker så man på hvor mange krampeanfall pasientene i hver gruppe hadde hatt.

- I den første studien (Studie 1) ble antall krampeanfall per måned redusert fra 21 til 5 hos pasientene som fikk behandling med fenfluramin (Fintepla), og fra 34 til 26 hos pasientene som fikk placebo.
- I den andre studien (Studie 2) fikk alle pasientene også behandling med epilepsilegemidlet stiripentol. I denne studien ble antall krampeanfall per måned redusert fra 14 til 4 hos pasientene som fikk fenfluramin (Fintepla), og forble på 11 hos pasientene som fikk placebo.

I begge studiene var det stor spredning i median prosentvis reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens (se metodevurderingen kap 3. 6.1.1).

- Studie 1 møtte det primære endepunktet, og det var en statistisk signifikant større reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens for fenfluramin vs. placebo, henholdsvis 32,4 % nedgang og 62,3 % nedgang for fenfluramin 0,2 mg/kg/døgn og 0,7 mg/kg/døgn ($p < 0,0001$) basert på parametriske analyse (ANCOVA).
- Studie 2 møtte også sitt primære endepunkt og det var en statistisk signifikant større reduksjon i konvulsiv anfallsfrekvens for fenfluramin vs. placebo, henholdsvis 54,0 % nedgang for fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn ($p < 0,0001$) basert på parametriske analyse (ANCOVA).

DMPs vurdering av nytte:

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner fenfluramin (Fintepla) med cannabidiol. Relativ effekt av fenfluramin (Fintepla) vs. cannabidiol er derfor estimert i en nettverksmetaanalyse.

I analysen inngår Studie 1 og Studie 2 for fenfluramin og GWCARE 1 og GWCARE 2 for cannabidiol (klobazam subgrupper). Disse er alle randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase 3-studier som inkluderte pasienter med DS i alderen 2 til 18 år uten tilstrekkelig sykdomskontroll med minst ett antiepileptikum. Det primære endepunktet i alle studiene er endring fra baseline i gjennomsnittlig månedlig konvulsiv anfallsfrekvens.

- Både fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol viser reduksjon i konvulsive anfall per måned sammenlignet med placebo i de kliniske studiene.
- Nettverksmetaanalysen antyder at det kan være en doseavhengig effektforskjell mellom de to legemidlene til fordel for fenfluramin (Fintepla) innenfor oppfølgingstiden til studiene (14-15 uker). Forskjellen er statistisk signifikant kun for fenfluramin 0,7 mg/kg/døgn (uten stiripentol) sammenlignet med cannabidiol dosert 10 og 20 mg/kg/døgn, og ikke for fenfluramin 0,4 mg/kg/døgn (med stiripentol).
- DMP vurderer at nettverksmetaanalysen er utført med hensiktsmessig metode, men at beregningene er lite transparente og ikke fullt ut etterprøvbare.

I den helseøkonomiske analysen har UCB modellert effekten av fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol hver for seg sammenlignet mot placebo, og ikke sammenlignet med hverandre. Hvordan modellen beregner effektforskjellen mellom fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol er uklart. UCB har også antatt at effekten er konstant så lenge pasienten står på behandling. Det er imidlertid ikke uvanlig med redusert effekt av antiepileptika over tid og dette er derfor en optimistisk antagelse.

De medisinske fagekspertene DMP har konsultert, mener at stoppkriteriet som i dag gjelder for cannabidiol også vil være relevant for fenfluramin (Fintepla), det vil si at behandlingen avsluttes dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling. Denne stoppregelen er inkludert i den helseøkonomiske analysen for både fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol.

- Mortalitet har UCB modellert blant annet knyttet til SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi). En modellert mereffekt av fenfluramin (Fintepla) på reduksjon i konvulsive anfall gir færre SUDEP enn med cannabidiol. Det er imidlertid ikke vist i kliniske studier at fenfluramin gir redusert risiko for SUDEP, og heller ikke at fenfluramin (Fintepla) er bedre enn cannabidiol på risiko for SUDEP. Modelleringen er komplisert, ikke transparent, og det er ikke mulig å vurdere den kliniske plausibiliteten. I eget grunnscenario har DMP ikke tatt med effekt av behandlingen på SUDEP.
- Fenfluramin-doseringene UCB har brukt i beregningen av legemiddelkostnader i den helseøkonomiske analysen er lavere enn doseringene i Studie 1 og Studie 2, som ligger til grunn for estimering av relativ effekt. DMP mener at dette er problematisk siden det kan bety at legemiddelkostnaden for fenfluramin (Fintepla) er underestimert i analysen, eller at effekten av fenfluramin (Fintepla) er overestimert. I eget grunnscenario har DMP derfor endret doseringen av fenfluramin (Fintepla) til samme dosering som i Studie 1 og Studie 2 for å ivareta intern validitet.
- De kliniske studiene inkluderte pasienter i alderen 2 til 18 år. I indikasjonen til fenfluramin (Fintepla) er det imidlertid ikke satt en øvre aldersgrense, og de medisinske fagekspertene antar at også pasienter over 18 år vil kunne bli behandlet med fenfluramin (Fintepla) dersom denne innføres. I eget grunnscenario har DMP brukt aldersfordelingen fra studiene som effektdata er hentet fra (ivaretar intern validitet), og har gjort scenarioanalyser der 45 % av populasjonen er over 18 år (ekstern validitet).

- Fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol har ulike bivirkningsprofiler, men overordnet ser hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkningene ut til å være på omtrent tilsvarende nivå. Insidensen av nedsatt appetitt var høyere med fenfluramin (Fintepla) enn med cannabidiol, mens søvnighet var rapportert hyppigere med cannabidiol (Epidyolex). Cannabidiol (Epidyolex) kan gi forhøyede nivåer av leverenzymene. Hos pasienter som tar fenfluramin (Fintepla) er det behov for regelmessig hjerteovervåking. Bivirkninger er ikke inkludert i den helseøkonomiske analysen.
- Livskvalitetsdata for både pasienter og pårørende er samlet inn i fenfluramin-studiene, og UCB har brukt disse til å estimere nyttevirksomheter i den helseøkonomiske analysen.
- DMP har ikke inkludert virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet i eget grunnscenario. Dette fordi det ikke ble vist forskjell i livskvalitet hos pårørende mellom placebo- og fenfluramingruppene i studiene, og det er uklart hvordan UCB har beregnet nytte for pårørende i modellen. DMP mener at det derfor også framstår lite troverdig at det meste av nyttegevinsten av fenfluramin (Fintepla) kommer hos pårørende og ikke hos pasienten, slik det gjør i UCB sin analyse.
- DMP vil likevel understreke at DS er en alvorlig diagnose som kan medføre en stor belastning for pasientenes omsorgspersoner, både med tanke på ansvar og daglig omsorg når barnet bor hjemme, men også usikkerhet og bekymring knyttet til pasientens anfall og utvikling. Dette beskriver også Epilepsiforbundet om DS i sitt brukerinnspill (Vedlegg 1 i metodevurderingen). Siden det kan være en betydelig gevinst i helserelatert livskvalitet for nærmeste omsorgspersoner til pasienter som opplever vesentlig færre anfall, mener DMP at dette bør tas hensyn til i en totalvurdering av tiltaket.
- I DMPs grunnscenario, med de endringene som er beskrevet over, estimeres det at pasienter som behandles med fenfluramin (Fintepla) i gjennomsnitt får 0,04 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med cannabidiol sammen med klobazam. I scenarionalysene varierer QALY-gevinsten mellom 0,01 – 0,09.

Helseøkonomi

DMP vurderer at det er knyttet stor usikkerhet til flere sentrale parametere og antagelser i UCB sin innsendte helseøkonomiske analyse, og at modellen er unødig komplisert og lite transparent. DMP presenterer derfor ikke en egen hovedanalyse i denne metodevurderingen, men ulike scenarionalysener der DMP har endret noen av antagelsene til UCB man mener er urimelige. Modellen med input og antagelser er derfor ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.

DMP har ikke fullstendig vurdert innsendt analyse og forutsetninger for denne. De vurderingene som er gjort anses å være tilstrekkelige for å belyse prioriteringskriteriene og på et hensiktsmessig nivå med tanke på ressursbruk. Resultatene som presenteres under er basert på endringer av noen få parametere i den helseøkonomiske analysen til UCB som DMP vurderer å være urimelige som angitt under:

- Aldersfordeling ved behandlingsstart er endret
- Dosering av fenfluramin (Fintepla) er endret
- Virkning på pårørendes helserelaterte livskvalitet er ikke inkludert
- Effekt av behandlingen på SUDEP (plutselig død hos personer med epilepsi) er ikke tatt med

Dokumentasjonen tyder på at pasienter med DS som behandles med fenfluramin (Fintepla) får færre krampeanfall. Vi vet lite om effekten av fenfluramin (Fintepla) sammenlignet med cannabidiol (Epidyolex), særlig over tid. Det må det tas hensyn til når forholdet mellom nytte og kostnad vurderes.

Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Fenfluramin	Cannabidiol	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 129 049	2 450 092	678 957
Totale QALYs	9,41	9,37	0,04
Totale leveår	25,33	25,33	0
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			18 900 275
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			-

I DMPs grunnsscenario er QALY-gevinsten 0,04 for fenfluramin (Fintepla) sammenlignet med cannabidiol.

- Siden IKER er en ratio, vil en så lav QALY-gevinst (nevneren i brøken) gi svært høy IKER. Videre vil IKER være svært sensitiv for selv de minste endringer i både merkostnad og QALY-gevinst.
- DMP har utforsket usikkerheten gjennom flere scenarioanalyser. Relativ effekt er endret innenfor 95 % kredibilitetsintervallene (CrI) som er framkommet gjennom de Bayesianske nettverksmetaanalysene. Det er 95 % sannsynlig at den relative effekten ligger innenfor disse intervallene.
- Andre parametere og forutsetninger som er utforsket er nyttevekter for pårørende, effekt av behandling på SUDEP, dosering av cannabidiol og aldersfordeling ved behandlingsstart.
- I disse scenarioanalysene varierer kostnaden for et «godt leveår», IKER mellom om lag 5 millioner NOK og 55 millioner NOK per QALY.

Doseringen av fenfluramin (Fintepla), og dermed kostnaden, avhenger av pasientens vekt og om pasienten også bruker epilepsilegemidlet stiripentol. Behandlingen kan være livslang. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader for oppfølging i helsetjenesten, slik som regelmessige helsesjekker og sykehusinnleggelse ved langvarige anfall. Det foreligger rabatterte priser for cannabidiol (Epidyolex).

DMPs vurdering av usikkerhet:

UCB har levert en kostnad-per-QALY analyse i henhold til bestillingen fra Nye Metoder. DMP mener det er knyttet stor usikkerhet til flere sentrale parametere og antagelser i den helseøkonomiske analysen, og at modellen er unødig komplisert og lite transparent. DMP presenterer derfor ikke en egen hovedanalyse i denne metodevurderingen, men har i stedet endret noen få parametere i den helseøkonomiske analysen der de mener antagelsene til UCB er urimelige, og presenterer et *grunnsscenario* og flere ulike andre scenarioanalyser. Det betyr at DMP i stor grad har brukt de samme antagelsene som UCB har brukt i sine analyser, uten at modellen og antagelsene er fullstendig validert. De vurderingene som er gjort anses å være tilstrekkelige for å belyse prioriteringskriteriene og på et hensiktsmessig nivå med tanke på ressursbruk. Siden modellen med input og antagelser ikke er fullstendig validert, vil den ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger.

Usikkerheten i dokumentasjonen og analysen er særlig knyttet til modellering av relativ effekt, herunder virkning på anfall, mortalitet og livskvalitet for pasient og pårørende. Relativ effekt av fenfluramin (Fintepla) vs. cannabidiol (Epidyolex) antyder en doseavhengighet. Dosering og effekt av begge legemidlene i klinisk praksis er usikker, særlig over tid. Virkning på mortalitet er ikke dokumentert for hverken fenfluramin (Fintepla) eller cannabidiol (Epidyolex) og ikke mulig å vurdere plausibiliteten av. Modelleringen av livskvalitet for pårørende framstår som urimelig (mangler «face validity») med tanke på at de pårørende oppnår større gevinst av behandlingen

enn pasienten. I modellen gir fenfluramin (Fintepla) en stor effekt hos pårørende sammenlignet med annen aktiv behandling (cannabidiol), til tross for at det i studiene som nyttevektene er hentet fra ikke ble vist effekt hos pårørende for fenfluramin (Fintepla) sammenlignet med ingen aktiv behandling (placebo).

DMP vurderer at den kliniske dokumentasjonen og helseøkonomiske modellen som UCB har levert er av lav kvalitet. Resultatene fra DMPs scenarioanalyser viser en svært beskjeden og usikker mereffekt av fenfluramin (Fintepla) sammenlignet med cannabidiol. Prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol (Epidyolex).

Om pristilbudet

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør UCB har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingskostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

Prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin (Fintepla) er på omtrent samme nivå som for cannabidiol (Epidyolex). Det er høy usikkerhet i den helseøkonomiske analysen, og resultatene fra DMPs scenarioanalyser viser en svært beskjeden og usikker mereffekt av fenfluramin (Fintepla) sammenlignet med cannabidiol (Epidyolex).

På bakgrunn av dette har DMP, i tillegg til å vurdere og presentere resultater fra en kostnad-per-QALY analyse, også utarbeidet en kostnadssammenligning som sammenligner legemiddelkostnader for fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol (Epidyolex) ved behandling av DS.

I forhold til tidligere prisnotat, er kostnadssammenligningen oppdatert på bakgrunn av ny vurdering fra DMP vedrørende samtidig bruk av andre antiepileptika. I den oppdaterte analysen er legemiddelkostnader ved behandling med stiripentol og klobazam utelatt. I den oppdaterte analysen er også årskostnadene for fenfluramin (Fintepla) oppdatert med pristilbudet av 22.02.2024. Øvrige forutsetninger i kostnadssammenligningen er uendret, og i tråd med forutsetningene som lå til grunn for kostnad-per-QALY analysen.

Om kostnadssammenligningen skriver DMP at doseringsanbefalinger for både fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol (Epidyolex) er basert på pasientens kroppsvekt, og at de beregnede legemiddelkostnadene og kostnadssammenligningen derfor er svært avhengig av antagelser om pasientvekt og fordelingen av pasientpopulasjonen per aldersgruppe. Videre skriver DMP at disse forholdene kan variere over tid i den norske populasjonen, og at dette bidrar til usikkerhet i kostnadssammenligningen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med fenfluramin (Fintepla) får en positiv beslutning i Beslutningsforum 18. mars 2024, kan legemidlet tas i bruk fra 15. april 2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land:

- **Sverige: ingen tilgjengelig informasjon**
- **Danmark: Innført mars 2022 med start- og stoppkriterier:**
Medisinrådet anbefaler fenfluramin som tillægsbehandling til pasienter med Dravet syndrom, der får standardbehandling med clobazam og/eller valproat, og som enten behandles eller tidligere har vært i behandling med stiripentol. Behandlingen med fenfluramin skal igangsettes, mens pasienten er i alderen 2 til 18 år. Medicinrådet vurderer,

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

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

at fenfluramin hos barn og unge reduserer antallet af anfald betydeligt. Samtidig får patienterne ikke flere bivirkninger, sammenlignet med den behandling, man bruker i dag. Omkostningerne til behandling med fenfluramin er rimelige, når den kliniske effekt tages i betraktning. Anbefalingen gjelder for pasienter med minst fire månedlige konvulsive anfald (anfald med kramper). Behandlingskriterier er angivet i Medicinrådets opstarts- og stopkriterier for fenfluramin til behandling af Dravet syndrom. Medicinrådet anbefaler ikke opstart af fenfluramin til voksne pasienter (> 18 år), fordi den kliniske effekt og bivirkningerne ved bruk af fenfluramin ikke er undersøgt hos denne pasientgruppe.

- **Skottland: Innført september 2023 med begrensinger.**

is accepted for use within NHSScotland for the treatment of seizures associated with Dravet syndrome as an add-on to other anti-epileptic medicines for patients 2 years of age and older. In three phase III studies compared with placebo, the addition of fenfluramine significantly reduced convulsive seizure frequency in children aged 2 to 18 years with Dravet syndrome that was inadequately controlled by current anti-epileptic medicines. This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower. fenfluramine (Fintepla) (scottishmedicines.org.uk)

- **England: innført juli 2022 med begrensninger.**

NICE: Fenfluramine is recommended as an add-on to other antiepileptic medicines for treating seizures associated with Dravet syndrome in people aged 2 years and older, only if:

- *it is an add-on to 2 other antiepileptic medicines*
- *the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and fenfluramine is stopped if it has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment*
- *the company provides fenfluramine according to the commercial arrangement.*

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Innspill fra [pasientforening](#) publisert 14.12.2022.
4. Innspill fra pasientforening mottatt 06.03.2024 (vedlagt)
5. Innspill fra firma mottatt 01.03.2024 (vedlagt)
6. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
7. Lenke til [metodevurderingen](#)

ID 2019_111 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra og med 2 år - ny vurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.10.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	16.12.2019 oppdatert 23.01.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.02.2024 etter beslutning i Beslutningsforum
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	22.02.2024 Ny vurdering av DMP vedrørende tilleggsbehandling med andre antiepileptika mottatt 05.03.2023.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	06.03.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	24 dager hvorav 11 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 5 dager i påvente av endelig vurdering av DMP. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	06.03.2024 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	18.03.2024

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 06. mars 2024

ID2019_111: Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år – Prisnotat 3

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering av Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 15.12.2023¹, godkjent SPC samt tidligere prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 17.01.2024 og 29.02.2024.

Det vises også til en ny vurdering fra DMP av 5. mars 2024, vedrørende bruk av andre antiepileptika som tilleggsbehandling til fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol (Epidyolex). DMP har vurdert at det per i dag ikke er tilstrekkelige data fra norsk klinisk praksis på om bruken av samtidige antiepileptika vil være forskjellig mellom fenfluramin og cannabidiol. DMP foreslår derfor at det i kostnadssammenligningen mellom fenfluramin og cannabidiol ikke tas hensyn til kostnader for tilleggsbehandling med andre antiepileptika. På bakgrunn av denne vurderingen er kostnadssammenligningene av fenfluramin mot cannabidiol oppdatert i forhold til tidligere kostnadssammenligninger ved at kostnadene for tilleggsbehandling med stiripentol og klobazam er utelatt i analysene.

Det vises også til følgende beslutning i Beslutningsforum:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (12.02.2024)

- 1. Fenfluramin (Fintepla) innføres ikke til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom (DS) som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.*
- 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.*

¹ Rapporten ble oppdatert med vedlegg 3 (kostnadssammenligning) 08.01.2024.



I dag behandles pasienter med DS som er aktuelle for behandling med fenfluramin, med cannabidiol (Epidyolex). Epidyolex er derfor komparator i metodevurderingen til DMP. Epidyolex ble innført til behandling av DS den 17.01.2022, med følgende start- og stoppkriterier:

1. *Cannabidiol (Epidyolex) innføres som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre.*
2. *Behandling med cannabidiol skal bare iverksettes av nevrolog/barnelege med erfaring i behandling av pasienter med Lennox-Gastaut syndrom og Dravet syndrom.*
3. *Behandlingen skal gjennomføres i tråd med følgende start/stoppkriterier:*
 - a. *Cannabidiol skal gis som tilleggsbehandling sammen med klobazam ved terapieresistent epilepsi til pasienter med Lennox-Gastaut syndrom eller Dravet syndrom fra 2 års alder som har forsøkt minst 2 adekvate epilepsilegemidler i terapeutisk dosering uten å oppnå anfallsfrihet.*
 - b. *Før oppstart av behandling med cannabidiol skal anfallstype og anfallsfrekvens registreres i 4 uker. Pasienten skal ha 4 eller flere konvulsive anfall (toniske, kloniske, tonsisk-kloniske og atoniske) i løpet av denne 4 ukers perioden.*
 - c. *Før oppstart av behandling med cannabidiol skal følgende undersøkelse gjennomføres:*
 - i. *Klinisk undersøkelse: Somatisk og nevrologisk*
 - ii. *Vekt og høyde (barn i vekst)*
 - iii. *Blodprøver: Hematologi, ASAT/ALAT, gamma-GT (hos voksne), albumin, bilirubin, kreatinin, natrium, kalium, kalsium*
 - iv. *Serumnivåer av annen behandling*
 - v. *Ved høy klobazam/desmetyl klobazam-konsentrasjon før start må dosereduksjon ved oppstart vurderes og må følges. Evt. ta CYP2C19-genotyping for test om poor/rapid metabolizer*
 - vi. *EEG siste 6 måneder*
 - vii. *EKG anbefales hos voksne (fra 18 år)*
 - viii. *Screening av bivirkninger*
4. *Anfallskalender skal føres i hele behandlingsperioden.*
5. *Det skal gjennomføres en evaluering med hensyn på anfallsfrekvens og bivirkninger samt blodprøver som inkluderer serumnivåer av alle medikamenter og biokjemiske analyser av pasientene etter 1 måned, 3 måneder og 6 måneder. Eventuelt tettere oppfølging ved behov.*
6. *Behandlingen skal avsluttes:*
 - a. *dersom pasienten ikke har oppnådd minst 30 % reduksjon i konvulsive anfall etter 6 måneders behandling sammenlignet med anfallsfrekvensen i registrert periode før oppstart av behandlingen.*
 - b. *ved betydelige tegn til leverpåvirkning (transaminasenivåer>3x og bilirubin>2xreferanseverdier) og symptomer.*
7. *Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
8. *Behandlingen kan tas i bruk fra 15.02.2022, da prisen kan gjelde fra denne datoen.*



De medisinske fagekspertene som har gitt innspill til DMP i forbindelse med metodevurderingen har vurdert at tilsvarende start- og stoppkriterier som er innført for behandling med cannabidiol også vil være relevante for behandling med fenfluramin.

Fintepla har også godkjent indikasjon for Lennox-Gastaut syndrom (LGS), og metodevurdering pågår (ID2022_068).

Basert på et nytt pristilbud fra UCB og en ny vurdering av tilleggsbehandling med andre antiepileptika har Sykehusinnkjøp skrevet et oppdatert prisnotat. Øvrige vurderinger som er beskrevet i tidligere prisnotat er fortsatt gjeldende.

Pristilbud

UCB Pharma har 22.02.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
419591	Fintepla mikstur, 2,2 mg/ml, flaske 120 ml, 1 stk.	23 290,00 NOK	
042540	Fintepla mikstur, 2,2 mg/ml, flaske 360 ml, 1 stk.	69 749,90 NOK	

Legemiddelkostnadene for behandling med fenfluramin er avhengig av vekt og eventuell tilleggsbehandling med stiripentol. I metodevurderingen differensierer DMP mellom kroppsvekt for pasienter under og over 18 år, der det antas en gjennomsnittsvikt på henholdsvis 33 kg og 80 kg. Dette gir følgende legemiddelkostnader for vedlikeholdsbehandling med Fintepla, med dosering i henhold til SPC²:

Pasientgruppe	Maks AUP inkl. mva.		RHF-AUP inkl. mva.	
	Årskostnad	Månedskostnad	Årskostnad	Månedskostnad
Under 18 år u/stiripentol	743 824 NOK	61 985 NOK		
Under 18 år m/stiripentol	425 043 NOK	35 420 NOK		
Over 18 år u/stiripentol	837 205 NOK	69 767 NOK		
Over 18 år m/stiripentol	547 403 NOK	45 617 NOK		

Eventuell tilleggsbehandling med stiripentol tilsvarer en årskostnad på 101 551 NOK for pasienter under 18 år og 246 184 for pasienter over 18 år med maks AUP inkl mva³.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2019_111):

Prisnotat	Datert	Pasientgruppe	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	17.01.2024	Under 18 år u/stiripentol		
		Under 18 år m/stiripentol		
		Over 18 år u/stiripentol		
		Over 18 år m/stiripentol		
2, 3 (dette)	29.02.2024, 06.03.2024	Under 18 år u/stiripentol		
		Under 18 år m/stiripentol		
		Over 18 år u/stiripentol		
		Over 18 år m/stiripentol		

² Dosering under 18 år: uten stiripentol 0,7 mg/kg/døgn, med stiripentol 0,4 mg/kg/døgn. Dosering over 18 år: uten stiripentol 26 mg, med stiripentol 17 mg. For enkelhetsskyld er beregningene de to første ukene utelatt.

³ Det foreligger avtalepriser på noen pakninger med stiripentol [REDACTED]



Pris per pakning i pristilbudet fra 17.01.2024 var følgende:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
419591	Fintepla mikstur, 2,2 mg/ml, flaske 120 ml, 1 stk.	23 290,00 NOK	
042540	Fintepla mikstur, 2,2 mg/ml, flaske 360 ml, 1 stk.	69 749,90 NOK	

Kostnadseffektivitet

Den helseøkonomiske analysen angir et intervall på kostnad per QALY som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	5-55 millioner NOK/QALY
Avtalepris mottatt 22.02.2024 uten mva.	

I metodevurderingen skriver DMP: «Legemiddelverket vurderer at den kliniske dokumentasjonen og helseøkonomiske modellen som UCB har levert er av lav kvalitet. Resultatene fra Legemiddelverkets scenarioanalyser viser en svært beskjeden og usikker mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol. Prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol.»

På bakgrunn av dette har DMP, i tillegg til å vurdere og presentere resultater fra en kostnad-per-QALY analyse, også utarbeidet en kostnadssammenligning som sammenligner legemiddelkostnader for Fintepla og Epidyolex ved behandling av Dravets syndrom⁴. I forhold til tidligere prisnotat, er kostnadssammenligningen oppdatert på bakgrunn av ny vurdering fra DMP vedrørende samtidig bruk av andre antiepileptika. I den oppdaterte analysen er legemiddelkostnader ved behandling med stiripentol og klobazam utelatt. I den oppdaterte analysen er også årskostnadene for Fintepla oppdatert med pristilbudet av 22.02.2024. Øvrige forutsetninger i kostnadssammenligningen er uendret, og i tråd med forutsetningene som lå til grunn for kostnad-per-QALY analysen.

Oppdaterte resultater fra kostnadssammenligningene er vist i tabellene under.

Tabell 1: Legemiddelkostnad per år i grunnsenario (97 % av pasientene under 18 år):

Legemiddel	Årskostnad maks AUP eks mva	Årskostnad RHF AUP eks mva
Fintepla	398 411 NOK	
Epidyolex 10 mg/kg/døgn	147 688 NOK	
Epidyolex 12 mg/kg/døgn	177 225 NOK	
Epidyolex 15 mg/kg/døgn	221 531 NOK	

Tabell 2: Legemiddelkostnad per år scenarioanalyse (55 % av pasientene under 18 år):

Legemiddel	Årskostnad maks AUP eks mva	Årskostnad RHF AUP eks mva
Fintepla	460 425 NOK	
Epidyolex 10 mg/kg/døgn	238 583 NOK	
Epidyolex 12 mg/kg/døgn	286 300 NOK	
Epidyolex 15 mg/kg/døgn	357 875 NOK	

⁴ Vedlegg 3 i metodevurderingen.



Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 6,7 millioner NOK
Avtalepris mottatt 22.02.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med fenfluramin får en positiv beslutning i Beslutningsforum 18. mars 2024, kan legemidlet tas i bruk fra 15. april 2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av fenfluramin (Fintepla) i andre land

Sverige: ingen tilgjengelig informasjon

Danmark: innført mars 2022 med start- og stoppkriterier.

«Medisinrådet anbefaler fenfluramin som tillægsbehandling til pasienter med Dravet syndrom, der får standardbehandling med clobazam og/eller valproat, og som enten behandles eller tidligere har vært i behandling med stiripentol. Behandlingen med fenfluramin skal igangsættes, mens pasienten er i alderen 2 til 18 år.»

«Medisinrådets opstarts- og stoppkriterier for fenfluramin til behandling af Dravet syndrom: Fenfluramin kan tilbydes til pasienter i alderen 2-18 år, som oplever mindst 4 månedlige konvulsive anfald.

Ved opstart af behandling:

- Forud for opstart af behandling bør anfaldsfrekvensen monitoreres i mindst 3 måneder. Anfaldsopgørelsen skal inkludere konvulsive anfald med observerbare motoriske komponenter defineret som følgende anfaldstyper: hemikloniske, toniske, kloniske, toniskatoniske, generaliserede toniskloniske anfald og fokale anfald med tydelige motoriske tegn.
- Risikoen for bivirkninger såsom vægttab og hjerteklapanomalier skal overvejes, særligt ved samtidig behandling med andre antiepileptiske lægemidler, der har lignende bivirkninger.
- For pasienter i behandling med andre lægemidler skal potentielle interaktioner med fenfluramin medtages i vurderingen af sikkerhed.

Monitorering og seponering af behandling:

- Efter opstart af behandling skal anfaldsfrekvensen monitoreres i 3-6 måneder. Hvis pasienten efter denne monitoringsperiode ikke har opnået betydende klinisk respons, defineret som min. 30 % reduktion i frekvensen af konvulsive anfald, bør behandlingen seponeres.
- Effekten og bivirkninger ved behandlingen skal monitoreres tæt, og som minimum foretages opfølgning én gang årligt. Derudover skal pasienter løbende have foretaget ekkokardiogram som angivet i produktresuméet for fenfluramin.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/f/fenfluramin-fintepla-epilepsi>



Skottland (SMC): innført september 2023 med begrensninger.

«fenfluramine (Fintepla®) is accepted for restricted use within NHSScotland. SMC restriction: as add-on therapy for treating seizures associated with Dravet syndrome where seizures have not been controlled in people aged 2 years and older after trying two or more anti-seizure medicines.»

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fenfluramine-fintepla-full-smc2569/>

England (NICE/NHS): innført juli 2022 med begrensninger.

«Fenfluramine is recommended as an add-on to other antiseizure medicines for treating seizures associated with Dravet syndrome in people aged 2 years and older, only if:

- seizures have not been controlled after trying 2 or more antiseizure medicines
- the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and fenfluramine is stopped if it has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment
- the company provides fenfluramine according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta808>

Oppsummering

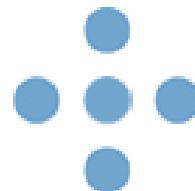
I metodevurderingen fra DMP står det at *prioriteringskriteriene kan være oppfylt dersom legemiddelkostnaden for fenfluramin er på omtrent samme nivå som for cannabidiol.*

Når man legger til grunn nytt pristilbud fra UCB og oppdatert kostnadssammenligning, hvor kostnader ved samtidig bruk av andre antiepileptika er utelatt, blir resultatene av kostnadssammenligningen av fenfluramin vs cannabidiol som vist i tabell 1 og tabell 2.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	12.02.2024	Dato for nei-beslutning i Beslutningsforum
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.02.2024	Ny vurdering av DMP vedrørende tilleggsbehandling med andre antiepileptika mottatt 05.03.2023.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	06.03.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	24 dager hvorav 11 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 5 dager i påvente av endelig vurdering av DMP. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	



Møtedato: 18.03 2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 042- 2024

Orienteringssak vedrørende ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne med minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og vist sykdomsprogresjon

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 at ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) den 23.02.2024 ikke fikk fornyet markedsføringstillatelse.

ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) til aktuell indikasjon var til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder den 29.08.2022 med følgende beslutning:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (29.08.2022)

1. Belantamabmafodotin (Blenrep) innføres som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.
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 15.09.2022.

European Medicines Agency (EMA) har gjort følgende vurdering:

- EMA has recommended not to renew the conditional marketing authorisation for Blenrep, because recent data did not confirm its

effectiveness; the benefits of Blenrep are therefore considered to no longer outweigh its risks.

- Once this recommendation is confirmed by the European Commission, Blenrep will no longer be authorised in the EU. However, the company may still supply the medicine through compassionate use or named-patient programmes to existing patients.
- Healthcare professionals should not start any new patients on Blenrep.
- Blenrep received a conditional marketing authorisation in August 2020; the marketing authorisation was subject to annual renewals based on the results of additional studies imposed on the marketing authorisation holder.
- The recent DREAMM-3 study failed to show that patients treated with Blenrep lived longer without disease progression than those treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone.
- This phase 3, open-label, randomised (2:1) study compared Blenrep with pomalidomide and low-dose dexamethasone in 325 patients with relapsed/refractory multiple myeloma. The primary endpoint agreed as part of the specific obligation was superiority in investigator-assessed progression-free survival (PFS). The study found no statistically significant difference in PFS between the two groups (HR 1.03; 95% confidence interval: 0.72, 1.47).

Lenke til informasjon hos EMA:

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-recommendation-non-renewal-authorisation-multiple-myeloma-medicine-blenrep>

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen til orientering og ber om at metodesiden oppdateres med at MT ikke er fornyet og at metoden ikke skal brukes.

Oslo, 08.03. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør



GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk, Citywest Business Campus
Dublin 24
Ireland

Your ref.:

Date:

28.02.2024

Our ref.:

23/16913-5

Officer:

Inger Lise Engebretsen

REFUSING THE RENEWAL OF THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

Blenrep, belantamabmafodotin «GlaxoSmithKline (Ireland) Limited», MA no. EU/1/20/1474

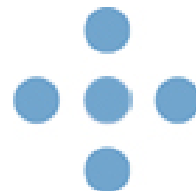
The renewal of the conditional marketing authorisation is refused for the medicinal product "Blenrep - belantamabmafodotin" on the basis of the scientific conclusions set out in the Annex to this Decision.

The renewal is refused 23.02.2024. In accordance with the Commission Decision C(2024)1346 of 23.02.2024.

Yours sincerely
Norwegian Medical Products Agency

Nina Malvik (b.a.)
Senior Adviser

This document is electronically approved and sent without signature.



Møtedato: 18.03 2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 043- 2024

Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 12. februar 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:

Oppdrag som gjelder metodene: ID2017_109, ID2018_025, ID2018_028, ID2018_033, ID2018_065, ID2019_128 og ID2020_042 hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon (Sak 015-2024 i Interregionalt fagdirektørmøte).

- Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:
 - a) ID2017_109: *Vestronidase alfa til behandling av mukopolysakkaridose VII (Slys sykdom)*
 - b) ID2018_025: *Volanesorsen som tilleggsbehandling til diett ved familiær kylomikronemi*
 - c) ID2018_028: *Eravasyklin til behandling av kompliserte intra-abdominale infeksjoner*
 - d) ID2018_033: *Inotersen til behandling av arvelig (arvelig) transthyretin amyloidose*
 - e) ID2018_065: *Patisiran (Onpattro) til behandling av arvelig transthyretin amyloidose (hATTR)*
 - f) ID2019_128: *Krizanlizumab som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år*
 - g) ID2020_042: *Esketamin (Spravato) i kombinasjon med oral antidepressiv behandling til voksne med en moderat til alvorlig episode av klinisk depresjon, som akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon*
- Legemidlene skal ikke benyttes til de aktuelle indikasjonene

- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder.

Oslo, 08.03. 2023

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte

Til:	Interregionalt fagdirektørmøte
Fra:	Fagdirektør i Helse Sør-Øst RHF
Dato:	31.01.2024
Saksbehandler:	<i>Ellen Nilsen, Sekretariatet for Nye metoder</i>

Type sak (sett kryss)					
Utkvittering/avklarings sak:		Utsendt til informasjon:		Styringsgruppemøte:	
Temasak:		Unntatt offentlighet: (hvis ja, angi §)			

Prosess (saksnr og dato)	
Tidligere behandlet i interregionalt fagdirektørmøte:	

Sak 015-2024

Avbestilling av oppdrag gitt i Nye metoder

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om hurtig metodevurdering på syv metoder som gjelder følgende ID-nummer i Nye metoder: ID2017_109, ID2018_025, ID2018_028, ID2018_033, ID2018_065, ID2019_128 og ID2020_042.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP, tidligere SLV) har sendt en bestilling av dokumentasjon til legemiddelfirmaene når Bestillerforum for nye metoder ga oppdrag om en metodevurdering av deres legemiddel. Firmaene har ikke levert inn dokumentasjon, og DMP har dermed ikke kunnet påbegynne arbeidet med metodevurderingene.

Bestillerforum for nye metoder besluttet følgende i sitt møte 22. januar 2024:

ID2017_109, ID2018_025, ID2018_028, ID2018_033, ID2018_065, ID2019_128 og ID2020_042

Leverandøren har ikke levert dokumentasjonen som er nødvendig for å gjennomføre metodevurderingen. Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdraget. Sakene kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder sak for beslutning.

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 ID2017_109. Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vestronidase alfa til behandling av mukopolysakkaridose VII (Slys sykdom), ble gitt av Bestillerforum 18.12.2017.
2. Oppdrag ID2018_025. Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for volanesorsen som tilleggsbehandling til diett ved familiær kylomikronemi, ble gitt av Bestillerforum 23.04.2018.
3. Oppdrag ID2018_028. Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eravasyklin til behandling av kompliserte intra-abdominale infeksjoner, ble gitt av Bestillerforum 23.04.2018.
4. Oppdrag ID2018_033: Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for inotersen til behandling av arvelig transthyretin amyloidose under forutsetning av at det finnes dokumentasjonsgrunnlag, ble gitt av Bestillerforum 14.05.2018.
5. Oppdrag ID2018_065. Hurtig metodevurdering gjennomføres av Statens legemiddelverk for patisiran (Onpattro) til behandling av arvelig transthyretin amyloidose (hATTR), ble gitt av Bestillerforum 27.08.2018.
6. Oppdrag ID2019_128. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for krizanlizumab som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år, ble gitt av Bestillerforum 27.01.2020.
7. Oppdrag ID2020_042, En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for esketamin (Spravato) i kombinasjon med oral antidepressiv behandling til voksne med en moderat til alvorlig episode av klinisk depresjon, som akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon, ble gitt av Bestillerforum 31.08.2020.

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. *ID2017_109: Vestronidase alfa til behandling av mukopolysakkaridose VII (Slys sykdom)*

- B. ID2018_025: Volanesorsen som tilleggsbehandling til diett ved familiær kylomikronemi
- C. ID2018_028: Eravasyklin til behandling av kompliserte intra-abdominale infeksjoner
- D. ID2018_033: Inotersen til behandling av arvelig (arvelig) transthyretin amyloidose
- E. ID2018_065: Patisiran (Onpattro) til behandling av arvelig transthyretin amyloidose (hATTR)
- F. ID2019_128: Krizanlizumab som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år
- G. ID2020_042: Esketamin (Spravato) i kombinasjon med oral antidepressiv behandling til voksne med en moderat til alvorlig episode av klinisk depresjon, som akutt korttidsbehandling for rask reduksjon av depressive symptomer, som basert på klinisk vurdering utgjør en psykiatrisk nødsituasjon

- Legemidlene skal ikke benyttes til de aktuelle indikasjonene
- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder

Vedlegg:

- Notat av 12.01.2024 fra Statens legemiddelverk og Sekretariatet for nye metoder



Møtedato: 18.03.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 044 - 2024 Eventuelt