

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: 29. mars 2023

ID2020_045: Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arylsulfatase A (Libmeldy) - Behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn

Bakgrunn

Vi viser til FINOSE assessment report av 21.2.2022 og Legemiddelverkets hurtig metodevurdering av 19.4.2022. Metodevurderingen er basert på en rapport fra FINOSE-samarbeidet, hvor klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av Libmeldy er utredet, vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Orchard Therapeutics.

I metodevurderingen sammenlignes Libmeldy med dagens beste standard støttebehandling (BSC).

Legemiddelverket skriver at det vil *«muligens være 0,8 pasienter årlig til 1 pasient hvert andre år i Norge som er innenfor indikasjonen til Libmeldy. Tallet kan være opptil 1,5 hvert andre år, dersom de tidlig-symptomatiske pasientene diagnostiseres før de har mistet evnen til å gå, og kognitiv degenerasjon ennå ikke har oppstått»*. (.....) *«Oppsummert vil Libmeldy, ved fraværet av systematisk/tidlig screening, primært være aktuell for barn i familier hvor eldre søsken er diagnostisert med sykdommen.»*

Vi viser til orienteringssak i Beslutningsforum 21.4.2021, sak 049B-2021, om Sak 90-21 i Interregionalt fagdirektørmøte 8. april 2021: «Initiativ om felles nordisk forhandling for legemiddelet Libmeldy til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arylsulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn».

Gjennom den felles nordiske forhandlingen har det blitt åpnet for et nordisk behandlingssenter, dette er lagt til Skånes universitetssykehus, Lund (Sverige).

Etter at NT-rådet 20.1.2023 publiserte sin anbefaling om at Libmeldy bør anvendes i Sverige, og dermed at det ble inngått nødvendige avtaler i henhold til rammeverket for gen- og celleterapi, kunne Sykehusinnkjøp ferdigstille forhandlingene med leverandøren.



Pristilbud

Orchard therapeutics har 4.5.2022 etter felles nordisk prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	Pris som HF skal betale
n/a	Libmeldy, Autolog CD34+ celleberiket populasjon som inneholder hematopoetiske stamceller og forløperceller transdusert ex vivo med lentiviral vektor som koder genet for arylsulfatase A, Infusjonsvæske, disp. 1 stk	n/a	

Libmeldy er en éngangsbehandling. Prisen er tilbudt som en nordisk pris, eks mva. For behandling som skjer i Sverige, vil pristilbudet på Libmeldy tilsvare

Kostnadene for behandling, inkludert legemiddelkostnad vil håndteres i tråd med annen behandling i utlandet.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har oppdatert de ulike FINOSE-scenarioene med tilbudt pris.

FINOSE har beregnet ulike scenarioer med tilhørende sensitivitetsanalyser, da det ble vurdert at dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig til å beregne en egen hovedanalyse. Legemiddelverket skriver: *FINOSE understreker i sin vurdering at Orchard sin helseøkonomiske modellstruktur og innebygde antagelser gjør det krevende å gjøre analyser som på en troverdig måte fremskriver naturlig sykdomsforløp ved MLD og effekt av behandling med Libmeldy. Modellen bygger på enten/eller antagelser om klassifisering av pasienter i ulike responsgrupper og livslang effektvarighet av Libmeldy for majoriteten av pasientene. Dette til tross for kort oppfølgingstid i de kliniske studiene og få pasienter til å informere disse antagelsene. Som en konsekvens av dette vil enhver mindre endring i modellen knyttet til responsgrupper og klassifisering gi svært store utslag på beregning av kostnadseffektiviteten.*

FINOSE presenterer to scenarioer hvor de to overnevnte usikkerhetsmomentene om effekt av Libmeldy (klassifisering i responsgrupper og effektvarighet) varieres hver for seg, samt et scenario hvor begge disse to endringen gjøres samtidig:

- Scenario 1: FINOSE endrer klassifiseringen i responsgrupper. Pasienter med for kort oppfølgingstid i studien til å kunne fastslå at de har full respons, er i stedet modellert som «partial responders».
- Scenario 2: FINOSE endrer antagelsen om livslang effektvarighet av Libmeldy. Klassifiseringen i responsgrupper i dette scenarioet er tilsvarende det firma har antatt i sin grunnanalyse, men etter 15 år følger pasientene som blir behandlet med Libmeldy det naturlige sykdomsforløpet i den resterende tidshorisonten i modellen.



- Kombinasjonsscenario: Begge de overnevnte endringene er implementert i samme helseøkonomiske modell.

Pris	Tentativ pris i metodevurderingen NOK 30 074 576	Pristilbud av 4.5.2022
Scenario 1		
PS-LI	2 799 556	
PS-EJ	5 059 120	
ES-EJ	5 050 752	
Hele populasjonen	3 225 418	
Scenario 2		
PS-LI	3 105 129	
PS-EJ	2 662 553	
ES-EJ	4 181 307	
Hele populasjonen	3 151 472	
Kombinasjonsscenario		
PS-LI	5 857 541	
PS-EJ	8 259 076	
ES-EJ	7 575 177	
Hele populasjonen	6 359 681	

Legemiddelverket har vurdert om de tre veiledende kriterier for vurdering av om legemiddelet er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand er oppfylt;

- MLD er en svært sjelden sykdom med en antatt prevalens i Europa på 1 av 100 000. Det antas at det fødes ett barn med MLD hvert 1-2 år i Norge. På bakgrunn av godkjent indikasjon vil derimot ikke alle pasienter med MLD kunne behandles med Libmeldy. Legemiddelverket vurderer at kriterie 1 om særskilt liten pasientgruppe er oppfylt.
- Beregning av alvorlighetsgrad er beheftet med stor grad av usikkerhet. Beregningene er gjort i innsendt modell fra Orchard, med forutsetningene i FINOSE sine scenarioer. Ut ifra tilgjengelige kilder om prognose ved dagens behandling tilsier dette et absolutt prognosetap på 62-69 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterie 2 om svært alvorlig sykdom er oppfylt.
- Det er imidlertid stor usikkerhet knyttet til tallfesting av forventet nytte av Libmeldy. FINOSE scenarioene og majoriteten av sensitivitetsanalysene viser en nyttegevinst på over 2 QALYs. Legemiddelverket vurderer at kriterie 3 om stor forventet nytte av legemiddelet sannsynligvis er oppfylt.



Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at det er svært krevende å estimere antall aktuelle pasienter i Norge. Antallet kan være i området ett barn hvert fjerde til hvert åttende år. Anslaget er svært usikkert siden det ikke er kjent hvor ofte MLD opptrer hos familier hvor ett barn allerede har fått diagnose i Norge.

Det blir født et barn med MLD med omtrent ett til to års mellomrom i Norge. Med tidlig/systematisk screening vil det kunne identifiseres og diagnostiseres flere aktuelle pasienter tidnok til at de kan motta behandling med Libmeldy.

Avtaleverk for gen- og celleterapi

I henhold til preparatomtalen skal Libmeldy administreres på et kvalifisert behandlingssenter med erfaring i hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Det forventes at pasientene melder seg inn i et register, og blir fulgt opp i en langsiktig oppfølgingsstudie for å få en bedre forståelse av den langsiktige sikkerheten og effekten av Libmeldy.

Leverandøren har informert Sykehusinnkjøp om at dette er langsiktig oppfølging av Libmeldy som er pålagt av EMA i Risk Management Plan for Libmeldy¹. Pasienter vil bli bedt om å delta ved å signere et informert samtykke.

Det er fremforhandlet avtaler mellom lokalt sykehus i Sverige og Orchard Therapeutics som regulerer særlige forhold knyttet til Libmeldy, og som er i tråd med avtaleverket for gen- og celleterapi som Beslutningsforum har gitt sin tilslutning til.

Det er enighet om innhold i rammeavtale som vil bli signert dersom Libmeldy innføres i spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet skal, ved en eventuell innføring, administreres ved sykehuset i Lund, Sverige, og dermed ikke anskaffes i Norge. Kostnadene for behandling, inkludert legemiddelkostnad vil håndteres i tråd med annen behandling i utlandet.

Kontor for utenlandsbehandling vil kunne stå for den praktiske organiseringen av behandling i Lund, de regionale Helseforetakene må bestemme operasjonaliseringen av dette.

Informasjon om refusjon av atidarsagen-autotemcel (Libmeldy) i andre land

Sverige: NT-rådets anbefaling til regionene er:

- att Libmeldy bör användas vid behandling av metakromatisk leukodystrofi (MLD) som kännetecknas av bialleliska mutationer i arylsulfatas A-genen (ARSA), med sänkt ARSA-enzymaktivitet som följd:
 - hos barn med sen infantil eller tidig juvenil form, utan kliniska manifestationer av sjukdomen
 - hos barn med tidig juvenil form, med tidiga kliniska manifestationer av sjukdomen, som fortfarande förmår gå utan stöd och innan kognitionen börjar påverkas

Danmark: Lægemidlet skal ikke behandles i Medicinrådet. Baggrunden for dette er beskrevet i referatet fra det 69. rådsmøde, som er afholdt den 15. juni 2022².

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libmeldy-epar-public-assessment-report_en.pdf#page154

² <https://medicinraadet.dk/arkiv/laegemidler-og-indikationsudvidelser/m-p/otl-200-libmeldy-metakromatisk-leukodystrofi>



England (NICE/NHS)³: Atidarsagene autotemcel is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating metachromatic leukodystrophy with mutations in the arylsulphatase A (ARSA) gene:

- for children who have late infantile or early juvenile types, with no clinical signs or symptoms
- for children who have the early juvenile type, with early clinical signs or symptoms, and who can still walk independently and have no cognitive decline. (28.3.2022)

Oppsummering

Orchard therapeutics har 4.5.2022 etter felles nordisk prisforhandling tilbudt ny pris på éngangsbehandling med Libmeldy (genterapi). Legemiddelverket har oppdatert analysene med tilbudt pris. Legemiddelet skal, ved en eventuell innføring, administreres ved sykehuset i Lund, Sverige. Kontor for utenlandsbehandling vil kunne stå for den praktiske organiseringen av behandling i Lund, de regionale Helseforetakene må bestemme operasjonaliseringen av dette. Det er fremforhandlet avtaler mellom lokalt sykehus i Sverige og Orchard Therapeutics som regulerer særlige forhold knyttet til Libmeldy, og som er i tråd med avtaleverket for gen- og celleterapi som Beslutningsforum har gitt sin tilslutning til.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	14.1.2022	NT-rådets anbefaling 20.1.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.2.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	4.5.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	29.3.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	440 dager hvorav 76 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 262 dager i påvente av prosess mellom leverandør og sykehus/myndigheter i Sverige. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 103 dager.	

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/HST18/chapter/1-Recommendations>