

**Til:** Helse Nord RHF                      Fagdirektør                      Geir Tollåli  
Helse Vest RHF                      Fagdirektør                      Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF                      Fung. fagdirektør                      Lars Eikvar  
Helse Midt-Norge RHF                      Fagdirektør                      Björn Gustafsson  
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

**Dato:** 6. august 2021

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

**ID2018\_081: Cannabidiol (Epidyolex) som adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravets syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre**

### Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket av 18. mai 2021. Legemiddelverket skriver i sin rapport at *Legemiddelverket har på grunn av usikkerhetene knyttet til nyttevektene ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad-per-QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Vi har derfor presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn.* Legemiddelverket skriver videre: *Vi mener det også er viktig å påpeke at selv om dokumentasjonen anses som svak og svært usikker, er det usannsynlig at bedre (dvs. pasientrapportert) helserelatert livskvalitetsdata kunne ha vært samlet inn eller vil være tilgjengelig i framtiden.*

### Pristilbud

GW Pharma har 3. juni 2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
400959	100 mg/ml, mikstur 100 ml	15 544,90	

Siden det er usikkerhet rundt forventet cannabidiol dosering i norsk praksis, har Sykehusinnkjøp beregnet månedskostnad for to scenarier: for en vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag og for en vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag.

Månedskostnadene med tilbudt LIS-AUP med vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag er [REDACTED]

Månedskostnadene med tilbudt LIS-AUP med vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag er [REDACTED]

Beregningene tar utgangspunkt i en kroppsvekt på 60,14 kg, som baseres på en vektet gjennomsnitt slik det er lagt til grunn i metodevurderingsrapporten.

Årskostnaden med vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag er om lag [REDACTED]

Årskostnaden med vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag er om lag [REDACTED]

Det er ikke tatt hensyn til lavere oppstartdosering første uke, men dette påvirker kostnadene ubetydelig.

### Kostnadseffektivitet



Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyser. *Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide vår egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vi vurderer mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra eksplorative analyser heller enn å ikke presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere usikkerhet i resultatene enn det som vanligvis aksepteres. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger. Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet. På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenhengen med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.*

Legemiddelverket har presentert resultater i eksplorative analyser der ulike kilder for nyttevekter legges til grunn.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva. DS, VAS nyttevekter	666 095 NOK/QALY
Maks AUP uten mva. DS, nyttevekter Verdian et al	1 041 585 NOK/QALY
Maks AUP uten mva. LGS, VAS nyttevekter	943 523 NOK/QALY
Maks AUP uten mva. LGS, nyttevekter Verdian et al	1 648 068 NOK/QALY
LIS pris mottatt 03.06.2021 DS, VAS nyttevekter	
LIS pris mottatt 03.06.2021 DS, nyttevekter Verdian et al	
LIS pris mottatt 03.06.2021 LGS, VAS nyttevekter	
LIS pris mottatt 03.06.2021 LGS, nyttevekter Verdian et al	

SLV har utført eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling som tilsier et absolutt prognosetap for DS på:

- 36 - 49 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 34 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

Eksplorative beregninger av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for LGS på:

- 37 - 52 QALY når VAS nyttevekter ligger til grunn
- 32 - 47 QALY når Verdian et al. (2008) nyttevekter ligger til grunn.

APT-intervallene er et resultat av at APT har blitt beregnet for to scenarier: «i dag» og «nydiagnostiserte». SLV opplyser at grunnen til å beregne to scenarier er at gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart i de aktuelle norske pasientgruppene i dag er høyere enn det gjennomsnittsalderen ved behandlingsstart vil være om noen år.

SLV viser til at *Totalt sett er det flere usikre faktorer som kan føre til at IKER er overestimert (og i realiteten vil ligge lavere enn estimert i Legemiddelverkets eksplorative analyser), og det er flere faktorer som kan føre til at IKER er underestimert (vil ligge høyere enn estimert i Legemiddelverkets eksplorative analyser).*



### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har anslått at om lag 390 pasienter vil være aktuelle for behandling med Epidyolex i år 1 (året der cannabidiol har høyest markedsandel).

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	134-201 mill. kroner
LIS pris mottatt 03.06.2021 inkl. mva	

Med de tilbudte prisene har Legemiddelverket estimert at å behandle aktuelle DS og LGS pasienter med Epidyolex (cannabidiol) vil kunne ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. [redacted] NOK inkl. mva. i det året med størst budsjettkonsekvens, avhengig av hvilken cannabidiol vedlikeholdsdose som ligger til grunn. Den nederste grensen av intervallet representerer budsjettkonsekvensene ved en cannabidiol vedlikeholdsdose på 10 mg/kg/dag, mens den øverste grensen av intervallet baseres på en vedlikeholdsdose på 15 mg/kg/dag.

Legemiddelverket vurderer at en eventuell stoppregel i klinisk praksis vil kunne være et tiltak for i noen grad å kunne kontrollere legemiddelkostnadene av cannabidiol (se «Informasjon om refusjon av cannabidiol (Epidyolex) i andre land»). Samtidig skriver SLV at

*Preparatomtalen spesifiserer ingen stoppregel, og Legemiddelverket vurderer at det er usikkert om en fast stoppregel vil bli overholdt i klinisk praksis. Dette skyldes i stor grad at det i praksis vil være vanskelig å følge opp størrelsen på behandlingseffekten hos pasienter. SLV skriver videre*  
*Klinikere er tydelige på at behandlingen med cannabidiol vil bli seponert når behandlingen ikke har effekt lenger eller når pasienten opplever alvorlige bivirkninger, og at det vil settes opp kontroller over tid for å vurdere effekt og tolerabilitet. Det vil dermed finnes «stoppregler» i norsk klinisk praksis, men disse er ikke faste og er avhengige av hver enkel pasient/situasjon.*

### Betydning for fremtidig anskaffelse

Cannabidiol har andre virkningsmekanismer enn andre tilgjengelige antiepileptika. Ved en ev. innføring vil de fleste norske pasienter med DS og LGS forsøke behandling med cannabidiol fordi tilstandene er så behandlingsresistente at pasienter til slutt har forsøkt alle andre muligheter. Legemiddelet vil dermed inngå som et ytterligere behandlingsalternativ og det vil ikke være noen reell konkurranse på området. Dersom Epidyolex blir besluttet innført til den aktuelle indikasjonen i møte i Beslutningsforum 30.08.2021, kan legemidlet tas i bruk fra 1.10.2021, da prisen kan gjelde fra denne dato.

### Informasjon om refusjon av cannabidiol (Epidyolex) i andre land

England: 18. desember 2019 ga NICE følgende anbefaling:

*Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome in people aged 2 years and older, only if:*



*the frequency of drop seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment*

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta615/chapter/1-Recommendations>

*Cannabidiol with clobazam is recommended as an option for treating seizures associated with Dravet syndrome in people aged 2 years and older, only if:*

*the frequency of convulsive seizures is checked every 6 months, and cannabidiol is stopped if the frequency has not fallen by at least 30% compared with the 6 months before starting treatment*

*the company provides cannabidiol according to the commercial arrangement.*

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta614/chapter/1-Recommendations>

Skottland 7. september 2020 ga SMC følgende anbefaling

*ADVICE: following a full submission considered under the orphan process cannabidiol (Epidyolex®) is accepted for use within NHSScotland.*

*Indication under review: for use as adjunctive therapy of seizures associated with Dravet syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older.*

*In two phase III, placebo-controlled studies cannabidiol reduced convulsive seizure frequency in the clobazam-treated subgroup of children (aged 2 to 18 years) with Dravet syndrome that was inadequately controlled by other anti-epileptic drugs.*

*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.*

*This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.*

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5365/cannabidiol-epidyolex-ds-final-august-2020docx-for-website.pdf>

*ADVICE: following a full submission considered under the orphan process cannabidiol (Epidyolex®) is accepted for use within NHSScotland.*

*Indication under review: for use as adjunctive therapy of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome, in conjunction with clobazam, for patients 2 years of age and older.*

*In two phase III, placebo-controlled studies cannabidiol reduced drop seizure frequency in the clobazam-treated subgroup of children and adults (aged 2 to 55 years) with Lennox-Gastaut syndrome that was inadequately controlled by other anti-epileptic drugs.*

*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.*

*This advice takes account of views from a Patient and Clinician Engagement (PACE) meeting.*

<https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5366/cannabidiol-epidyolex-lgs-final-august-2020docx-for-website.pdf>

## **Oppsummering**

Det er betydelig usikkerhet knyttet til den eksplorative IKER som Legemiddelverket har presentert. Dette skyldes først og fremst usikkerheten knyttet til nyttevektene. Samtidig vurderes det som usannsynlig at bedre (dvs. pasientrapportert) helserelatert livskvalitetsdata kunne ha vært samlet inn eller vil være tilgjengelig i framtiden. Det vil med andre ord være behov for å vurdere hvordan usikkerheten skal håndteres i beslutningssammenheng. Med de tilbudte prisene [REDACTED]



[Redacted]  
En eventuell beslutning om å innføre Epidyolex mikstur i spesialisthelsetjenesten vil kunne bli gjeldende fra 1. oktober 2021.

Asbjørn Mack  
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen  
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	18.05.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	22.04.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	03.06.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	06.08.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	81 dager hvorav 43 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 38 dager.	