



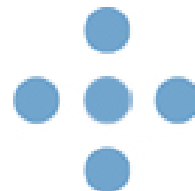
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 26.08.2024

Kl.: 08.00 – 09:30

Sted: Grev Wedels plass 5, 7. etg. og 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
Hilde Myhren – vararepresentant til helsedirektør

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

Deres ref.

Vår ref.:
24/00004

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

Sted/Dato:
Oslo, 26. august 2024

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. august 2024 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 26. august 2024 klokka 08:00 – 09:30
Møtested: Grev Wedels plass 5, 7. etg. og Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

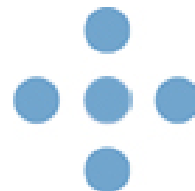
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller e-post ellen.nilsen@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 26.08.2024

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

Sak 084–2024 Godkjenning av innkalling og saksliste

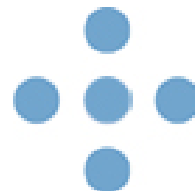
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 26. august 2024.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 084-2024	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 085-2024	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 17. juni 2024
Sak 086-2024	ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi hos pasienter med østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft
Sak 087-2024	ID2022_036 Efgartigimod (Vyvgart) som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR) antistoffpositive
Sak 088-2024	ID2021_137 Ipilimumab (Yervoy) / nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %
Sak 089-2024	ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner
Sak 090-2024	ID2024_031 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter
Sak 091-2024	ID2022_127 Tislelizumab (Tevmibra) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvis svulster har PD-L1- uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har: • lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller • metastatisk NSCLC. ID2022_151 Tislelizumab (Tevmibra) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel til førstelinjebehandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har: • lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller • metastatisk NSCLC.

	ID2022_152 Tislelizumab (Tevmibra) monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab.
Sak 092-2024	ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) - ny pris
Sak 093-2024	ID2024_016 Aflibercept (Eylea) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)
Sak 094-2024	ID2024_017 Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)
Sak 095-2024	ID2019_126 Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)
Sak 096-2024	ID2022_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggshandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder
Sak 097-2024	ID2019_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt
Sak 098-2024	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) - ny pris
Sak 099-2024	Gjennomføring av forordning (EU) 2021/2282 og gjennomføringsrettsakt (forordning (EU) 2014/1381) om medisinske metodevurderinger i norsk rett
Sak 100-2024	Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte
Sak 101-2024	Ny brukerrepresentant til Beslutningsforum
Sak 102-2024	Eventuelt

Oslo, 19. august 2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 085- 2024 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2024

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2024 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2024 godkjennes.

Oslo, 19. august 2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2024.

Protokoll - (godkjent)

Vår ref.:
24/00004

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

Sted/Dato:
Oslo, 26.08.2024

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	17. juni 2024 klokka 08:00 – 09:30
Møtested:	Digitalt møte på 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>	
Hilde Myhren	divisjonsdirektør, Helsedirektoratet
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 074-2024 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 075-2024 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 27. mai 2024

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. mai 2024 godkjennes.

Sak 076-2024 ID2022_023 Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi

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. Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi innføres til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende eller metastatisk livmorhalskreft og sykdomsprogresjon under eller etter platinabasert kjemoterapi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.07.2024.

Sak 077-2024 ID2022_070 Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 1 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:

- lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
- metastatisk NSCLC

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. Cemiplimab (Libtayo) innføres i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 1 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:
 - lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
 - metastatisk NSCLC
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.07.2024.

Sak 078-2024 ID2022_113 Teklistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling - ny vurdering

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

Følgende maksimal dosering skal brukes:

- 1) *Første syklus (28 dager): Step-up-doser første uken, og deretter ukentlig. 1,5mg/kg*
 - 2) *Andre syklus (28 dager): Hver 14. dag. 1,5mg/kg*
 - 3) *Tredje syklus og videre: Hver 28. dag. 3mg/kg*
2. Fagdirektørene bes følge opp at det systematisk samles inn data fra helseforetakene på dosering, effekt og bivirkninger for pasienter som behandles med teklistamab (Tecvayli).
 3. Beslutningen skal revurderes basert på innhentede data etter ett til to år.
 4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
 5. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.07.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 079-2024 ID2023_079 Elranatamab (Elrexfio) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling

Saken utsettes og tas opp i neste møte.

Sak 080-2024 ID2023_015 Epkoritamab (Tepkinly) som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere linjer med systemisk behandling

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

Sak 081-2024 ID2022_021 Polatuzumabvedotin (Polivy) i kombinasjon med rituksimab, syklofosamid, doksorubicin og prednison (R-CHP) til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom

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. Polatuzumabvedotin (Polivy) innføres ikke i kombinasjon med rituksimab, syklofosamid, doksorubicin og prednison (R-CHP) til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet diffust storcellet B-cellelymfom
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 082-2024 ID2022_144 Mirikizumab (Omvoh) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, tapt respons på, eller er intolerante for enten konvensjonell behandling eller biologiske legemidler - 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. Mirikizumab (Omvoh) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, tapt respons på, eller er intolerante for enten konvensjonell behandling eller biologiske legemidler.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.07.2024.

Sak 083-2024 Eventuelt

Ingen saker under eventuelt.

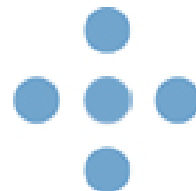
Oslo 26. august 2024

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Björn Gustafsson
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Marit Lind
Helse Nord RHF



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 086 – 2024 ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi hos pasienter med østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft
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_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi hos pasienter med østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft.

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

1. Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) kan innføres som en del av beslutningsgrunnlaget for å predikere nytten av kjemoterapi hos pasienter med østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft, som er postmenopausale og lymfeknutepositive.
2. Hos pasienter som er postmenopausale og lymfeknutepositive kan Oncotype DX fylle et udekket behov.
3. Hos pasienter som er (ER+), (HER2-) lymfeknutenegative med tidlig stadium av invasiv brystkreft, er det ikke tilbud en pris som står i et rimelig forhold til annen tilgjengelig diagnostikk.
4. Det forutsetter at pristilbudet er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

5. Før en eventuell innføring må det inngås nødvendige avtaler vedrørende blant annet personvern og prøveforsendelse for at genprofileringstesten kan kjøpes inn og tas i bruk.
6. Sykehusinnkjøp bes anskaffe molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) i en nasjonal rammeavtale på vegne av de regionale helseforetakene.

Oslo 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi hos pasienter med østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft.

Notat

Til: Administrerende direktør Terje Rootwelt

Fra: Fagdirektør Ulrich Johannes Spreng

Dato: 19.08.2024

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_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi hos pasienter med østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Folkehelseinstituttet og notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) kan innføres som en del av beslutningsgrunnlaget for å predikere nytten av kjemoterapi hos pasienter med østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft, som er postmenopausale og lymfeknutepositive.

Hos pasienter som er postmenopausale og lymfeknutepositive kan Oncotype DX fylle et udekket behov.

Hos pasienter som er (ER+), (HER2-) lymfeknutenegative med tidlig stadium av invasiv brystkreft, er det ikke tilbud en pris som står i et rimelig forhold til annen tilgjengelig diagnostikk.

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

Før en eventuell innføring må det inngås nødvendige avtaler vedrørende blant annet personvern og prøveforsendelse for at genprofileringstesten kan kjøpes inn og tas i bruk.

Sykehusinnkjøp bes anskaffe molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) i en nasjonal rammeavtale på vegne av de regionale helseforetakene.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet har gjennomført en hurtig metodevurdering for ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi ved østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft.

Metodevurderingen er basert på dokumentasjon levert av Oecon på vegne av produsenten av Oncotype DX, Exact Sciences.

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium gjennomgår kirurgi for å fjerne primærtumoren. Kreftcellene i tumoren blir bl.a. undersøkt for tilstedeværelsen av biomarkørene østrogenreseptor (ER) og human epidermal vekstfaktor 2 (HER2). For å redusere risikoen for tilbakefall av brystkreften blir pasientene med en ER-positiv og HER2-negativ tumor etter operasjonen rutinemessig behandlet med hormonterapi, med eller uten kjemoterapi. Kjemoterapi gir bivirkninger og bør derfor helst bare tilbys pasienter som har nytte av behandlingen.

Beslutningen om å legge til kjemoterapi i behandlingen av den enkelte pasienten har tradisjonelt basert seg på en vurdering av patologiske parametere ved kreftsvulsten, så som tumorstørrelse, tumorgrad, proliferasjonsstatus (KI-67 score) og eventuell spredning til lymfeknuter.

De siste årene er det utviklet flere forskjellige genprofileringsstester, som skal gi beslutningsstøtte til behandlingsvalget hos den enkelte brystkreftpasient. Oncotype DX er en slik genprofileringsstest og er beregnet på å estimere risikoen for tilbakefall og predikere om brystkreftpasienten vil ha nytte av kjemoterapi.

Oncotype DX måler forekomsten av 21 gener i kreftsvulsten og beregner utfra dette en risikoskår (Recurrence Score, RS) mellom 0 og 100. Basert på RS klassifiseres pasienten til å ha lav RS (0-10), intermediaær RS (11-25) eller høy RS (> 25).

I metodevurderingen har FHI vurdert kunnskapsgrunnlaget for følgende spørsmål:

1. Kan genprofileringsstesten Oncotype DX predikere nytten av kjemoterapi?
2. Gir genprofileringsstesten Oncotype DX prognostisk informasjon?
3. Hva er fordelingen av risikoskår (RS) i brystkreftpopulasjoner?
4. Kan genprofileringsstesten Oncotype DX redusere bruken av kjemoterapi?

FHI har også vurdert innsenders analyser av kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Beslutningsforum godkjente i 2019 genprofileringsstesten Prosigna til bruk blant node negative pasienter ([ID2017 073](#)). Prosigna er nå implementert i klinisk praksis. For node negative pasienter representerer derfor Oncotype DX et alternativ til Prosigna, men Oncotype DX ble ikke sammenlignet med Prosigna i den innsendte dokumentasjonen eller i denne hurtige metodevurderingen.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum 21.10.2019

1. Testen Prosigna test (PAM50 ROR) til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft kan innføres som del av beslutningsgrunnlaget ved spørsmål om adjuvant behandling til pasienter som er operert for brystkreft av kategori hormon reseptorpositive/human epidermal vekstfaktor reseptor 2-negative uten spredning til lymfeknuter.
2. Bruk av testen kan bidra til mer presis beregning av hvilke pasienter som bør få adjuvant behandling med kjemoterapi, og til at pasienter som har lav risiko for tilbakefall ikke får kjemoterapi med mulige bivirkninger av behandlingen.

3. Bruk av testen bør inngå i kontrollerte studier, herunder den nasjonale EMIT¹-studien, for å kunne dokumentere testens nytte og kostnadseffektivitet.

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et prisnotat.

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

Fra [metodevurderingen](#)

Om sykdommen:

Pasienter med tidlig stadie brystkreft gjennomgår kirurgi for å fjerne primærtumoren. Etter operasjon blir pasienter som er østrogen reseptor positive (ER+) og human epidermal vekst faktor reseptor 2 negative (HER2-) rutinemessig behandlet med hormonerapi, med eller uten kjemoterapi, for å forhindre tilbakefall. Kjemoterapi forårsaker bivirkninger og bør derfor helst bare tilbys pasienter som har nytte av behandlingen.

Antall pasienter:

Firmaet har estimert at omtrent 2000 nye pasienter årlig kan være aktuelle for testen Oncotype DX i Norge. Av disse er det forventet at 1700 vil ha node negativ sykdom og mikrometastaser og omtrent 210 vil være postmenopausale kvinner med node positiv sykdom. I tillegg vil 18 menn kunne være aktuelle for testen.

Basert på erfaring i andre europeiske land har firmaet spilt inn at 90 % av aktuelle pasienter vil kunne bli selektert for Oncotype DX testen, dersom det besluttes at den inngår som rutine i klinisk praksis (tre år etter implementering). Dette innebærer totalt 1800 pasienter årlig.

Absolutt prognosetap: er beregnet til 1,83 kvalitetsjusterte leveår.

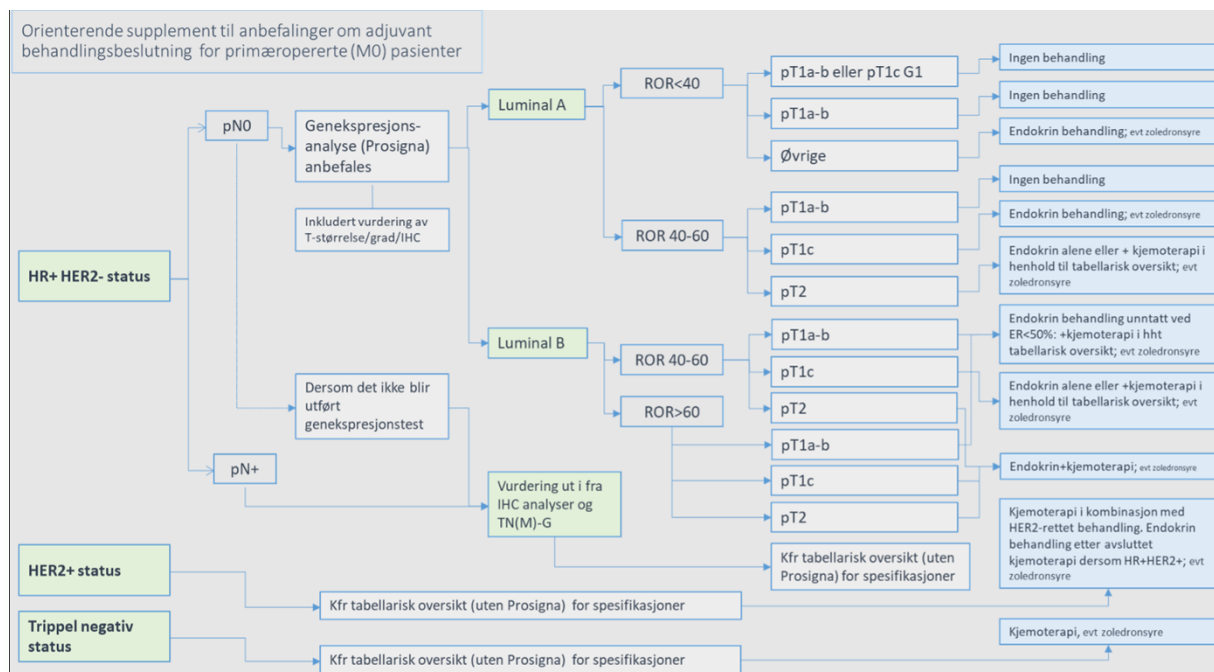
Norsk klinisk praksis i henhold til nasjonalt handlingsprogram for brystkreft (ikke en del av metodevurderingen)

Nasjonalt [Handlingsprogram for brystkreft](#) sist oppdatert 2. juli 2024 angir følgende om bruk av genprofiltest der Prosigna anbefales.

Genekspresjonstester anbefales benyttet til å vurdere bruk av kjemoterapi for pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status da slike tester gir sikrest prognostisk (og prediktiv) informasjon med lav interlaboratorievariabilitet. Dersom Prosigna test utføres, henvises til egen oversikt over retningslinjer, hvor testsvaret er inkludert i vurderingsgrunnlaget.

Lymfeknute negativ sykdom: Alle pasienter operert for hormonreseptorpositiv (ER+) hormonreseptor 2 negativ (HER2-) og som ikke har spredning til lymfeknuter (pN0) sykdom bør som utgangspunkt gjennomføre genekspresjonstest (Prosigna test) for optimalt valg av adjuvant behandling.

¹ EMIT: Etablering av molekylær profilering for individtilpasset behandlingsbeslutning ved tidlig brystkreft. Lenke: [Molekylær diagnostikk ved tidlig brystkreft uten lymfeknutespredning - Oslo universitetssykehus HF \(oslo-universitetssykehus.no\)](#)



I tillegg beskrives anbefalinger for adjuvant behandling for primæropererte pasienter med HR+HER2- pT1-2pN0 status hvor svar på anbefalt genekspressjonstest (Prosigna) foreligger

Mer generelt beskriver handlingsprogrammet at genprofiltester som Oncotype Dx, Mammaprint, Prosigna og Endopredict) har nå god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser om prognose og indikasjon for kjemoterapi innenfor selekterte pasientgrupper. Spesielt er testene nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos pasienter med ER+HER2- svulster, uten aksillemetastaser (skiller høy/lav-proliferative; LumA vs LumB), som har betydning for behandlingsvalg.

Behandling med aktuell metode

Genprofileringstesten Oncotype DX måler forekomsten av 21 gener i kreftsvulsten og beregner utfra dette en risikoskår (Recurrence Score, RS) mellom 0 og 100. Basert på RS klassifiseres pasienten til å ha lav RS (0-10), intermediær RS (11-25) eller høy RS (> 25).

Testen utføres på tumorvev fra pasienten som sendes til et kommersielt laboratorium i USA for analyse. Det kreves spesifikke opplysninger om pasienten inkl. navn, fødselsdato, kjønn, diagnose og patologisk informasjon. Resultatet av testen blir sendt på en sikker nettportal i løpet av gjennomsnittlig 7-10 dager ifølge leverandøren.

Oncotype DX kan brukes til 2 pasientpopulasjoner:

1. Brystkreftpasienter i tidlig stadium klassifisert som ER-positiv og HER2-negativ uten spredning til lymfeknuter, uavhengig av menopausal status.
2. Tidlig stadium brystkreftpasienter klassifisert som ER-positiv og HER2-negativ med lymfeknute positiv sykdom (1-3 lymfeknuter), som er postmenopausale.

Effektdokumentasjon

Klinisk effekt:

Innsender (firma) identifiserte fire randomiserte kliniske studier (RCT)-er som undersøkte om Oncotype DX kan predikere kjemoterapinytte for pasienter med ER-positiv og HER2-negativ i tidlig stadie av brystkreft. To av RCT-ene undersøkte pasienter uten involverte lymfeknuter, og to undersøkte pasienter med 1-3 involverte lymfeknuter. FHI fant ikke flere RCT-er i sitt separate litteratursøk.

Resultater

For lymfeknutenegative pasienter (uavhengig av menopausal status) og for postmenopausale lymfeknutepositive pasienter, fant FHI overbevisende dokumentasjon for at:

- Pasienter med lav eller middels RS (0-25) har lik risiko for tilbakefall uavhengig av om de har blitt behandlet med hormonterapi pluss kjemoterapi eller hormonterapi alene (har ikke nytte av kjemoterapi). Det er imidlertid observert en begrenset gevinst av kjemoterapi blant lymfeknutenegative kvinner under 50 år og RS på 16-25.
- Pasienter med høy RS (>25) som har blitt behandlet med hormonterapi pluss kjemoterapi har lavere risiko for tilbakefall enn de som har blitt behandlet med hormonterapi alene (har nytte av kjemoterapi).
- RCT-er og ikke-randomiserte studier viste at Oncotype DX gir prognostisk informasjon. Fordelingene av RS tydet på at 75-90 % av pasientene med lymfeknuten negativ og lymfeknutepositiv sykdom har lav eller middels RS (0-25), og kan slippe kjemoterapi.
- Observasjonsstudier bekreftet at bruk av Oncotype DX reduserte kjemoterapi bruk med 16-27 % for lymfeknutenegative pasienter, og 50-73 % for lymfeknutepositive pasienter. Studiene viste også at valg av behandling ikke utelukkende var basert på RS-verdier.

FHI sin vurdering

- Fire RCT-er viste at Oncotype DX predikerte kjemoterapinytte for brystkreftpasienter som er lymfeknutenegative eller postmenopausale og lymfeknutepositive.
- RCT-ene var godt designet og hadde lav risiko for systematiske skjevheter.
- Til sammen ga de fire RCT-ene overbevisende dokumentasjon, noe som er en stor styrke.

Resultater fra genprofileringsstester kan også kombineres med tradisjonelle kliniske parametere som tumorgrad, tumorstørrelse, proliferasjonstatus og lymfeknutestatus, men det er uklart hvordan de ulike parameterne eventuelt skal vektet i slike kombinasjoner. Kostnadseffektivitets- og budsjettkonsekvensanalysene ble utført ved å bruke ulike kilder og foutsatninger, noe som kan ha bidratt til generell usikkerhet i modellen. De viktigste usikkerhetskildene var knyttet til fordeling av RS, og at ulike studier har benyttet ulike terskelverdier for hvilke pasienter som tilbys adjuvant kjemoterapi.

FHIs konklusjon

- Oncotype DX predikerer kjemoterapinytte hos pasienter med ER+ HER2 negativ tidlig stadie brystkreft som er lymfeknutenegative (uavhengig av menopausal status) eller postmenopausale og lymfeknutepositive (1-3 lymfeknuter).
- Pasienter med lav eller middels RS (0-25) har ikke kjemoterapinytte og kan derfor slippe kjemoterapi for å unngå bivirkninger.
- Pasienter med høy RS (>25) har kjemoterapinytte og bør tilbys kjemoterapi for å redusere risikoen for tilbakefall.
- Fordelingen av RS i brystkreftpopulasjoner tyder på at bruken av kjemoterapi kan reduseres betydelig.
- Studier har vist at Oncotype DX kan redusere bruk av kjemoterapi i klinisk praksis, men også at valg av behandling ikke utelukkende ble basert på RS.
- Oncotype DX synes å være mer effektiv og mindre kostbar enn ingen genprofileringsstest.

Sensitivitetsanalyser bekrefter at Oncotype DX sannsynligvis er kostnadseffektiv, sammenlignet med bruk av ingen genprofileringsstest, også med lave terskler for betalingsvillighet.

Oncotype DX ble ikke sammenlignet med Prosigna, og ettersom de to testene ikke ble sammenlignet, er det uklart om Oncotype DX er mer kostnadseffektiv enn Prosigna for bruk blant lymfeknutenegative pasienter i Norge.

FHIs vurdering

Innsender har sammenlignet Oncotype DX med vurdering av konvensjonelle kliniske parametere, dvs. ingen genprofileringsstest. I Norge tilbys lymfeknutenegative pasienter genprofileringsstesten

Prosigna. Den innsendte budsjettkonsekvensanalysen for lymfeknutenegative pasienter er derfor av begrenset relevans.

Når det gjelder lymfeknutepositive pasienter foreligger per i dag ingen anbefaling fra Nye metoder om bruk av genprofileringsstest i Norge, så for postmenopausale lymfeknutepositive pasienter kan Oncotype DX innebære ny beslutningsstøtte til denne pasientpopulasjonen.

Den kliniske studien EMIT-2/OPTIMA inkluderer for tiden pasienter fra flere norske sykehus. Denne studien undersøker om Prosigna også kan anvendes til ER-positive, HER2-negative brystkreftpasienter med spredning til lymfeknuter.

Helseøkonomi

Den innsendte helseøkonomiske modellen sammenlignet Oncotype DX test med tradisjonell vurdering av kliniske parametere (ingen genprofileringsstest). Pasienter ble fordelt i tre RS-grupper med henholdsvis lav, middels eller høy RS, og i hver RS-gruppe fikk pasienter enten kjemoterapi eller ikke. Gruppene ble tilknyttet en Markov-modell som beregnet kvalitetsjusterte leveår (QALYs) og kostnader i en livslang tidshorisont, som hensyntok risiko for tilbakefall. Innsender utførte også sensitivitetsanalyser og budsjettkonsekvensanalyser

Resultater

- Kostnadseffektivitetsanalysen indikerte at Oncotype DX var dominant sammenlignet med tradisjonell vurdering av kliniske parametere (*ingen genprofileringsstest*) for både lymfeknutenegative og postmenopausale lymfeknutepositive pasienter (dvs. større QALY-gevinst til lavere kostnad).
- Enveis sensitivitetsanalyser viste at de viktigste kildene til usikkerhet i modellen var hazard ratio for høy RS-gruppen hos lymfeknutenegative pasienter, og hazard ratio for lav og middels RS-gruppen hos postmenopausale lymfeknutepositive pasienter.
- Dersom man antar en betalingsvillighet på 250 000 kroner per QALY viste probabilistiske sensitivitetsanalyser at Oncotype DX hadde en sannsynlighet på 99 % og 100 % for å være kostnadseffektiv (*sammenlignet med ingen genprofileringsstest*) for henholdsvis lymfeknutenegative og postmenopausale lymfeknutepositive pasienter.

Pris

Exact Sciences har 22.02.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

- Oncotype DX test pr. pasient [REDACTED]

Exact sciences opplyser at prisen er pr. pasient, og det påløper ikke ytterligere omkostninger hvis det er flere prøver pr. pasient som skal testes ved f.eks. bilaterale eller multifokale tumores. Alle omkostninger til forsendelse er også inkludert i prisen.

I følge FHI sin metodevurdering av Prosigna testen fra 2019 er kostnaden pr. Prosigna-test antatt å være ca. 16 254 NOK. Testen blir analysert i laboratoriet på universitetssykehusene i Norge. I prisanslaget er det tatt hensyn til at testen blir utført i et offentlig finansiert laboratorium, og inkluderer kostnader forbundet med testsett, instrumentutleie og arbeidskraft (patolog og tekniker). I prisen var ikke inkludert investeringskostnaden knyttet til nCounter, som er analysesystemet som kreves for å bruke Prosigna-testen. I FHIs metoderapport ble prisen på dette systemet estimert til 2 600 000 NOK pluss et servicegebyr på 10 % av systemprisen per år.

Kostnadseffektivitet

FHI skriver i metodevurderingen Oncotype DX synes å være mer effektiv og mindre kostbar enn ingen genprofileringsstest. Sensitivitetsanalyser bekrefter at Oncotype DX sannsynligvis er kostnadseffektiv, også med lave terskler for betalingsvillighet. Ettersom de to testene ikke ble sammenlignet, er det ukjent om Oncotype DX er mere kostnadseffektiv enn Prosigna for bruk blant ER-positiv, HER2-negativ lymfeknutenegative brystkreftpasienter i Norge.

Pris per test for Oncotype DX er [REDACTED] av pris per test for Prosigna.

Budsjettkonsekvenser

Exact sciences har estimert at ca. 2000 pasienter pr. år vil være aktuelle for testen, derav ca. 211 postmenopausale lymfeknutepositive kvinner. Basert på erfaringer fra andre europeiske land antar firmaet at ca. 90% av de aktuelle pasientene vil få utført testen fra og med det 3. året etter eventuell innføring. Det vil si ca. 1800 pasienter pr. år.

I metodevurderingen skriver FHI at budsjettkonsekvensanalysen for lymfeknutenegative pasienter indikerer økte nettokostnader i de fem første årene etter implementering, men analysen har begrenset relevans siden Oncotype DX sammenlignes med ingen genprofileringsstest heller enn Prosigna. Implementering av Oncotype DX for postmenopausale lymfeknutepositive pasienter ser ut til å være kostnadsbesparende i de fem første årene.

Hvis alle 2000 aktuelle pasienter pr år får utført Oncotype DX vil kostnaden til testene bli ca. 64 682 000 NOK ekskl. Mva. med prisen som er benyttet i FHI sin metodevurdering. [REDACTED]

[REDACTED]. I denne beregningen er det ikke trukket fra de kostnader som spares ved ikke å utføre Prosigna testen og ved at færre pasienter mottar behandling med kjemoterapi.

Kostnaden pr. år hvis Oncotype DX kun innføres til postmenopausale ER-positive, HER2-negative pasienter med spredning til lymfeknuter, vil være ca. 6 823 951 NOK ekskl. mva med pris per test benyttet i FHI sin metodevurdering. I beregningen er det ikke tatt høyde for besparelser av kjemoterapi mm.

Organisatoriske og juridiske forhold.

Testen utføres i utlandet og krever overføring av pasientdata og pasientvev utenfor Norge. Oncotype DX-testen utføres på parafininnstøpt, formalinfiksert tumorvev som har blitt fjernet under den opprinnelige biopsien eller operasjonen.

Produsenten krever at vevet sendes til et kommersielt laboratorium i USA for analyse. Ifølge innsendingsfilen leveres resultater på en sikker nettportal i gjennomsnitt 7-10 dager etter at bestillingen er sendt. Spesifikk informasjon om pasienten er også nødvendig, inkludert navn, fødselsdato, kjønn, diagnose og patologisk informasjon (lymfeknutestatus, østrogenreseptorstatus og annen informasjon fra patologirapporten etter operasjonen).

Ifølge firma følges strenge tiltak for å sikre personvernet, i henhold til GDPR og regelverk for overføring av pasientdata utenfor EU. Folkehelseinstituttet har ikke vurdert disse tiltakene eller vurdert mulige juridiske og etiske problemstillinger knyttet til overføring av pasientdata og pasientvev utenfor Norge. [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom beslutningsforum innfører genprofileringsstesten, må det inngås nødvendige avtaler før Oncotype kan tas i bruk. [REDACTED]

Oppsummert

Bruk av testen Oncotype DX kan bidra til mer presis beregning av hvilke pasienter som bør få adjuvant behandling med kjemoterapi, og til at pasienter som har lav risiko for tilbakefall ikke får kjemoterapi med mulige bivirkninger av behandlingen.

For postmenopausale lymfeknutepositive pasienter kan Oncotype DX fylle et udekket behov.

For pasienter med (ER+), (HER2-) lymfeknutenegative med tidlig stadium av invasiv brystkreft, er det ikke tilbud en pris som står i et rimelig forhold til annen tilgjengelig diagnostikk. For denne pasientgruppen er Prosigna testen i bruk.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: 19.01.22 MTP-rådets sammanfattande rekommendation till regionerna är: att Oncotype kan användas inför beslut om adjuvant cytostatikabehandling av kvinnor med bröstcancer när osäkerhet om nyttan med behandling föreligger under förutsättning att hantering av personuppgifter kan ske i enlighet med gällande svensk och EU-lagstiftning (se nedan).
- Danmark: ingen informasjon om oncotype DX. Prosigna anvendes i Danmark
- Skottland (SMC): oktober 2023 In patients* with oestrogen receptor positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-), early-stage breast cancer with 0-3 positive lymph nodes, the use of tumour profiling tests:
 - is unlikely to provide additional benefit for decision making about adjuvant chemotherapy for patients who have a low or high clinical risk of distant recurrence, as defined using a validated tool such as PREDICT or the Nottingham Prognostic Index (NPI)
 - is recommended as set out in the decision tree on page 2 for patients who have an intermediate risk of distant recurrence, as defined using a validated tool such as PREDICT or the NPI When tumour profiling tests are indicated, their use should be limited to patients in whom there is uncertainty from both the patient and the clinician as to the benefit of chemotherapy. The tests are intended to be used in addition to existing tools to increase clarity around adjuvant chemotherapy decision making. A shared decision-making discussion should take into account clinical and pathological risk factors alongside patient characteristics and preferences. There should be ongoing data collection on the impact of using tumour profiling tests on patient outcomes and return on investment in NHSScotland.
- England (NICE/NHS): 19.12.18 oncotype DX er anbefalt: EndoPredict (EPclin score), Oncotype DX Breast Recurrence Score and Prosigna are recommended as options for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with oestrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and lymph node (LN)-negative (including micrometastatic disease;)early breast cancer, only if:
 - they have an intermediate risk of distant recurrence using a validated tool such as PREDICT or the Nottingham Prognostic Index
 - information provided by the test would help them choose, with their clinician, whether or not to have adjuvant chemotherapy taking into account their preference
 - the companies provide the tests to the NHS with the discounts agreed in the access proposals and
 - clinicians and companies make timely, complete and linkable record-level test data available to the National Cancer Registration and Analysis Service as described in the data collection arrangements agreed with NICE (see section 5.29).

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [metodevurderingen](#)
4. Notat med vedlegg 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, 19.04.2024

Sak til beslutning: ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX)- Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+, HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX)- Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+, HER2-tidlig stadium invasiv brystkreft.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.04.2024 klarert at metodevurderingen og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2021_102 Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) for å predikere nytten av kjemoterapi hos pasienter med østrogen reseptor positiv (ER+), human epidermal vekst faktor reseptor 2 negativ (HER2-) tidlig stadium invasiv brystkreft

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.06.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.09.2021 oppdatert 21.11.2022
Dokumentasjon bestilt av Folkehelseinstituttet	28.11.2021
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	04.10.2023
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet	NA
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	03.04.2024
Saken drøftet i interregionalt fagdirektørmøte	27.05.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

Sykehusinnkjøps logg

Prosess	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Folkehelseinstituttet	14.11.2023
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.01.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	63 dager

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 13. mars 2024

ID2021_102: Molekylær genprofilanalyse (Oncotype DX) - Test for å predikere nytten av kjemoterapi ved HR+ (positiv), HER2- (negativ) tidlig stadium invasiv brystkreft.

Bakgrunn

I en hurtig metodevurdering datert 04.10.23 har Folkehelseinstituttet (FHI) vurdert genprofilerings-testen Oncotype DX basert på dokumentasjon levert av Oecona på vegne av produsenten Exact Sciences.

Pasienter med brystkreft i tidlig stadium gjennomgår kirurgi for å fjerne primærtumoren. Kreftcellene i tumoren blir bl.a. undersøkt for tilstedeværelsen av biomarkørene østrogenreseptor (ER) og human epidermal vekstfaktor 2 (HER2). For å redusere risikoen for tilbakefall av brystkreften blir pasientene med en ER-positiv og HER2-negativ tumor etter operasjonen rutinemessig behandlet med hormon-terapi, med eller uten kjemoterapi. Kjemoterapi gir bivirkninger og bør derfor helst bare tilbys pasienter som har nytte av behandlingen.

Beslutningen om å legge til kjemoterapi i behandlingen av den enkelte pasienten har tradisjonelt basert seg på en vurdering av patologiske parametere ved kreftsvulsten, så som tumorstørrelse, tumorgrad, proliferasjonsstatus (KI-67 score) og eventuell spredning til lymfeknuter.

De siste årene er det utviklet flere forskjellige genprofileringsstester, som skal gi beslutningsstøtte til behandlingsvalget hos den enkelte brystkreftpasient. Oncotype DX er en slik genprofileringsstest og er beregnet på å estimere risikoen for tilbakefall og predikere om brystkreftpasienten vil ha nytte av kjemoterapi.

Oncotype DX måler forekomsten av 21 gener i kreftsvulsten og beregner utfra dette en risikoskår (Recurrence Score, RS) mellom 0 og 100. Basert på RS klassifiseres pasienten til å ha lav RS (0-10), intermedier RS (11-25) eller høy RS (> 25).

Testen utføres på tumorvev fra pasienten som sendes til et kommersielt laboratorium i USA for analyse. Det kreves spesifikke opplysninger om pasienten inkl. navn, fødselsdato, kjønn, diagnose og



patologisk informasjon. Resultatet av testen blir sendt på en sikker nettportal i løpet av gjennomsnittlig 7-10 dager ifølge leverandøren.

Oncotype DX kan brukes til 2 pasientpopulasjoner:

1. Brystkreftpasienter i tidlig stadium klassifisert som ER-positiv og HER2-negativ uten spredning til lymfeknuter, uavhengig av menopausal status.
2. Tidlig stadium brystkreftpasienter klassifisert som ER-positiv og HER2-negativ med lymfeknute positiv sykdom (1-3 lymfeknuter), som er postmenopausale.

I metodevurderingen konkluderer FHI utfra den gjennomgåtte dokumentasjonen at Oncotype DX kan predikere kjemoterapinytte hos pasienter med ER-positiv, HER2-negativ tidlig stadium brystkreft som er lymfeknute-negative (uavhengig av menopausal status) eller postmenopausale og lymfeknute-positive (1-3 lymfeknuter). Pasienter med lav eller middels RS (0-25) har ikke kjemoterapinytte og kan derfor slippe kjemoterapi for å unngå bivirkninger. Pasienter med høy RS (>25) har kjemoterapinytte og bør tilbys kjemoterapi for å redusere risikoen for tilbakefall. Fordelingen av RS i brystkreftpopulasjoner tyder på at bruken av kjemoterapi kan reduseres betydelig.

Genprofileringsstesten Prosigna (ID2017_073) ble i 2019 godkjent av beslutningsforum til bruk blant lymfeknute-negative pasienter og er nå implementert i klinisk praksis i Norge for denne pasientgruppen.¹

Oncotype DX og Prosigna er ikke sammenlignet i hverken metodevurderingen for den aktuelle indikasjon (ID2021_102) eller for Prosigna (ID2017_073).

Konklusjonen fra FHI i metodevurderingen av Prosigna fra 2019 var: Det er sannsynligvis nær sammenheng mellom Prosignas risikoprediksjon og faktisk risiko for tilbakefall av brystkreftsykdom. Det er usikkert om Prosigna bidrar med prognostisk informasjon som lar seg omsette til bedre kliniske resultater i form av lavere tilbakefallsrater og samtidig reduksjon i bruk av kjemoterapi. Det kan ikke trekkes konklusjoner om kost-nytte-forholdet for Prosigna ettersom det verken foreligger gode sammenlignende data for kjemoterapibruk eller kliniske resultater for pasienter som er, eller ikke er, vurdert ved bruk av testen.²

Når det gjelder lymfeknute-positive pasienter foreligger per i dag ingen anbefaling om bruk av genprofileringsstest i Norge, så for postmenopausale lymfeknute-positive pasienter kan Oncotype DX innebære ny beslutningsstøtte til denne pasientpopulasjon.

EMIT-2/OPTIMA studien inkluderer for tiden pasienter fra flere norske sykehus. Denne studien undersøker om Prosigna også kan anvendes til ER-positive, HER2-negative brystkreftpasienter med spredning til lymfeknuter.³

¹ <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft--handlingsprogram/adjuvant-og-neo-adjuvant-systemisk-behandling/adjuvant-behandling>

² <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/prosigna-gene-signature-to-assess-expected-benefit-from-chemotherapy-in-breast-cancer-rapport-2019-v2.pdf>

³ <https://www.oslo-universitetssykehus.no/kliniske-studier/optimalisert-beslutning-om-bruk-av-cellegift-ved-hjelp-av-molekyler-profil-analyse-ved-operabel-brystkreft>



Pristilbud

Exact Sciences har 22.02.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Oncotype DX test pr. pasient [REDACTED]

Exact sciences opplyser at prisen er pr. pasient, det påløper ikke ytterligere omkostninger hvis det er flere prøver pr. pasient som skal testes ved f.eks. bilaterale eller multifokale tumores. Alle omkostninger til forsendelse er også inkludert i prisen.

I følge FHI sin metodevurdering av Prosigna testen fra 2019 er kostnaden pr. Prosigna-test antatt å være ca. 16 254 NOK. Testen blir analysert i laboratoriet på universitetssykehusene i Norge. I prisanslaget er det tatt hensyn til at testen blir utført i et offentlig finansiert laboratorium, og inkluderer kostnader forbundet med testsett, instrumentutleie og arbeidskraft (patolog og tekniker). I prisen var ikke inkludert investeringskostnaden knyttet til nCounter, som er analysesystemet som kreves for å bruke Prosigna-testen. I FHIs metoderapport ble prisen på dette system estimert til 2 600 000 NOK pluss et servicegebyr på 10 % av systemprisen per år.⁴

Kostnadseffektivitet

FHI skriver i metodevurderingen Oncotype DX synes å være mer effektiv og mindre kostbar enn ingen genprofilerings-test. Sensitivitetsanalyser bekrefter at Oncotype DX sannsynligvis er kostnadseffektiv, også med lave terskler for betalingsvillighet. Ettersom de to testene ikke ble sammenlignet, er det ukjent om Oncotype DX er mere kostnadseffektiv enn Prosigna for bruk blant ER-positiv, HER2-negativ lymfeknute-negative brystkreft pasienter i Norge. Pris per test for Oncotype DX er [REDACTED] pris per test for Prosigna.

Budsjettkonsekvenser

Exact sciences har estimert at ca. 2000 pasienter pr. år vil være aktuelle for testen, derav ca. 211 postmenopausale lymfeknutepositive kvinner. Basert på erfaringer fra andre europeiske lander antar firmaet at ca. 90% av de aktuelle pasientene vil få utført testen fra og med det 3. året etter eventuell innføring. Det vil si ca. 1800 pasienter pr. år.

I metodevurderingen skriver FHI at budsjettkonsekvensanalysen for lymfeknutenegative pasienter indikerer økte nettokostnader i de fem første årene etter implementering, men analysen har begrenset relevans siden Oncotype DX sammenlignes med ingen genprofilerings-test heller enn Prosigna. Implementering av Oncotype DX for postmenopausale lymfeknute-positive pasienter ser ut til å være kostnadsbesparende i de fem første årene.

Hvis alle 2000 aktuelle pasienter pr år får utført oncotype DX vil kostnaden til testene bli ca. 64 682 000 NOK eksl. Mva. med prisen som er benyttet i FHI sin metodevurdering [REDACTED]

⁴ <https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/rapporter/2019/prosigna-gene-signature-to-assess-expected-benefit-from-chemotherapy-in-breast-cancer-rapport-2019-v2.pdf>



I denne beregningen er det ikke trukket fra de kostnader som spares ved ikke å utføre Prosigna testen og ved at færre pasienter mottar behandling med kjemoterapi.

Kostnaden pr. år hvis Oncotype DX kun innføres til postmenopausale ER-positive, HER2-negative pasienter med spredning til lymfeknuter, vil være ca. 6 823 951 NOK ekskl. mva med pris per test benyttet i FHI sin metodevurdering. I beregningen er det ikke tatt høyde for besparelser av kjemoterapi mm.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom beslutningsforum innfører genprofilerings testen, må det inngås nødvendige avtaler før Oncotype kan tas i bruk.

Informasjon om refusjon av Oncotype DX i andre land

Sverige: 19.01.22 MTP-rådets sammanfattande rekommendation till regionerna är: att Oncotype kan användas inför beslut om adjuvant cytostatikabehandling av kvinnor med bröstcancer när osäkerhet om nyttan med behandling föreligger under förutsättning att hantering av personuppgifter kan ske i enlighet med gällande svensk och EU-lagstiftning (se nedan).⁵

Danmark: ingen informasjon om oncotype DX. Prosigna anvendes i Danmark⁶

Skottland (SMC): oktober 2023 *In patients* with oestrogen receptor positive (ER+), human epidermal growth factor receptor 2 negative (HER2-), early-stage breast cancer with 0-3 positive lymph nodes, the use of tumour profiling tests:*

- *is unlikely to provide additional benefit for decision making about adjuvant chemotherapy for patients who have a low or high clinical risk of distant recurrence, as defined using a validated tool such as PREDICT or the Nottingham Prognostic Index (NPI)*
- *is recommended as set out in the decision tree on page 2 for patients who have an intermediate risk of distant recurrence, as defined using a validated tool such as PREDICT or the NPI When tumour profiling tests are indicated, their use should be limited to patients in whom there is uncertainty from both the patient and the clinician as to the benefit of chemotherapy. The tests are intended to be used in addition to existing tools to increase clarity around adjuvant chemotherapy decision making. A shared decision-making discussion should take into account clinical and pathological risk factors alongside patient characteristics and preferences. There should be ongoing data collection on the impact of using tumour profiling tests on patient outcomes and return on investment in NHSScotland.*⁷

England (NICE/NHS): 19.12.18 oncotype DX er anbefalt⁸: *EndoPredict (EPclin score), Oncotype DX Breast Recurrence Score and Prosigna are recommended as options for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with oestrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2*

⁵ <https://www.tlv.se/medicinteknikforetag/halsoekonomiska-bedomningar/avslutade-bedomningar/arkiv/2021-07-12-halsoekonomisk-bedomning-av-oncotype-dx-vid-brostdancer.html?query=oncotype>

⁶ <https://www.dmcg.dk/Kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/brystcancer/patologiprocedurer-og-molekylarpatologiske-analyser-ved-brystkraft/>

⁷ <https://shtg.scot/media/2390/20230124-tumour-profiling-recommendation-final.pdf>

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/dg34/chapter/1-Recommendations>



(HER2)-negative and lymph node (LN)-negative (including micrometastatic disease;)early breast cancer, only if:

- they have an intermediate risk of distant recurrence using a validated tool such as PREDICT or the Nottingham Prognostic Index
- information provided by the test would help them choose, with their clinician, whether or not to have adjuvant chemotherapy taking into account their preference
- the companies provide the tests to the NHS with the discounts agreed in the access proposals and
- clinicians and companies make timely, complete and linkable record-level test data available to the National Cancer Registration and Analysis Service as described in the data collection arrangements agreed with NICE (see section 5.29).

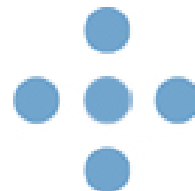
Oppsummering

FHI konkluderer at Oncotype DX ser ut til å være mer effektiv og mindre kostbar sammenlignet med ingen gen-profileringstest. Men ettersom de to testene ikke ble sammenlignet, er det uklart om Oncotype DX er mer kostnadseffektiv enn Prosigna for bruk blant lymfeknute-negative pasienter i Norge. For postmenopausale lymfeknute-positive pasienter kan Oncotype DX innebære ny beslutningsstøtte til denne pasientpopulasjon.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennem Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	02.11.2023	Tidspunkt hvor Sykehusinnkjøp fikk oversendt saken
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.01.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.02.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.03.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	131 dager hvorav 24 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 109 dager.	



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 087 – 2024 ID2022_036 Efgartigimod (Vyvgart) som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR) antistoffpositive

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_036 Efgartigimod (Vyvgart) som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR) antistoffpositive.

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. Efgartigimod (Vyvgart) innføres ikke som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR) antistoffpositive.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2022_036 Efgartigimod (Vyvgart) som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR) antistoffpositive.*

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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_036 Efgartigimod (Vyvgart) som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive

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 efgartigimod (Vyvgart) ikke innføres som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive.

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

Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel i Nye metoder.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser
Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra Argenx.

DMP understreker at det er en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske modellen, men at den kan gi en indikasjon på i hvilket område kostnad-per-QALY kan ligge.

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.

Sammendrag

Metode

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

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_036: <i>En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for efgartigimod alfa (Vyvgart) som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</i>
Legemiddelfirma	Argenx
Preparat	Vyvgart
Virkestoff	Efgartigimod alfa
ATC-kode	L04AA58
Aktuell indikasjon	Vyvgart er indisert som et tillegg til standardbehandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive.
Virkningsmekanisme	<p>Efgartigimod alfa er et humant IgG1-antistoffragment konstruert for økt affinitet til den neonatale Fc-reseptoren (FcRn). Efgartigimod alfa binder seg til FcRn, noe som fører til en reduksjon i nivåene av sirkulerende IgG, inkludert patogene IgG-autoantistoffer. Efgartigimod alfa påvirker ikke nivåene av andre immunglobuliner (IgA, IgD, IgE eller IgM), eller nivåene av albumin.</p> <p>IgG-autoantistoffer er den underliggende årsaken til patogenesen til MG. De svekker nevromuskulær overføring ved å binde seg til acetylkolinreseptorer (AChR), muskelspesifikk tyrosinkinase (MuSK) eller lipoproteinrelatert protein 4 med lav tetthet (LRP4).</p>
Dosering	<p>Anbefalt dose er 10 mg/kg administrert som intravenøs infusjon over en time gitt i sykluser på én gang ukentlig i 4 uker eller 1 000 mg administrert subkutant i sykluser på én injeksjon ukentlig i 4 uker.</p> <p>Påfølgende behandlingssykluser skal gis i henhold til klinisk evaluering. Hyppigheten av behandlingssykluser kan variere fra pasient til pasient. Det</p>

	tidligste tidspunktet for å starte en påfølgende behandlingssyklus i det kliniske utviklingsprogrammet var 7 uker fra den første infusjonen i den forrige syklusen. Sikkerheten ved å starte påfølgende sykluser tidligere enn 7 uker fra starten av den forrige behandlingssyklusen er ikke fastslått.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Generalisert myasthenia gravis	
Om sykdommen	Myasthenia gravis (MG) er en autoimmun, antistoffmediert sykdom som rammer acetylcholinreseptorer (AChR) i den muskulære endeplaten. Dette fører til fluktuerende svakhet og tretthet i tverrstripet muskulatur. Sykdommen kan ramme fokalt (kun øyesymptomer – ca. 15 %) eller generalisert (symptomer ellers i kroppen og ekstremitetene – ca. 85 %).
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens standardbehandling av generalisert MG i norsk klinisk praksis består av symptomatisk medikamentell behandling med acetylcholinesterasehemmere og immunmodulerende behandling med steroider eller andre midler. Tymektomi utføres ved tymom, eller ved generalisert, seropositiv «early onset» MG. Ved alvorlige symptomer benyttes rask immunmodulering med immunglobuliner (IVIg) eller plasmautskifting (PLEX). Ifølge medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med vil efgartigimod alfa ved en eventuell innføring brukes som tillegg til standardbehandling hos pasienter med refraktær MG som er AChR-antistoffpositive. Det vil si hos pasienter som er muskelsvake til tross for behandling. Efgartigimod alfa vil trolig også kunne brukes ved forverring. Lengre tid fra administrasjon til effekt og ukjent relativ effekt sammenlignet med IVIg, bidrar imidlertid til usikkerhet rundt bruk av efgartigimod alfa ved akutte forverring og høy symptombyrde. Efgartigimod alfa vil imidlertid ha en tydelig plass for pasienter som ikke tolererer IVIg.
Pasientgrunnlag i Norge	Prevalensen av MG er rundt 131-145 per million innbyggere, og det antas at ca. 10-15 % av pasientene har refraktær sykdom. Pasientgrunnlaget for efgartigimod alfa vil trolig utgjøre rundt 60-110 pasienter per år. Antallet er usikkert, da det ikke er tydelig hvordan efgartigimod alfa vil bli brukt i klinisk praksis og om det vil fortrenge eller utsette bruk av annen behandling.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med MG-ADL* ≥ 5
Intervensjon	Efgartigimod alfa + standardbehandling
Komparator	Standardbehandling
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	ADAPT - randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, fase 3-studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 57 år

* Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Argenx og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i Argenx sin modell som fraviker Argenx sine forutsetninger i betydelig grad. Modellen, med input og antagelser, er ikke fullstendig validert og vil ikke automatisk kunne godtas i andre metodevurderinger. 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.

	Efgartigimod alfa + standardbehandling	Standardbehandling	Differanse
Totale kostnader (NOK)	12 003 781	1 832 525	10 171 255
Totale QALYs	11,76	11,39	0,37
Totale leveår	18,90	18,86	0,03
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY		27 541 037	
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår		311 667 466	

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

DMPs vurdering av nytte:

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at efgartigimod alfa har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har gitt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ effekt av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

Denne metodevurderingen baserer seg på én pivotal studie, ADAPT. Det foreligger også en enarmet, åpen forlengelse av denne, ADAPT+, med en varighet på inntil tre år. DMP har ikke benyttet data fra ADAPT+ i metodevurderingen.

ADAPT-studien undersøkte effekt og sikkerhet av efgartigimod alfa i tillegg til standardbehandling sammenlignet med placebo og standardbehandling i et dobbeltblindet design over 26 uker hos pasienter med generalisert myasthenia gravis (MG) med Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scale (MG-ADL) totalscore ≥ 5 . Standardbehandling inkluderte acetylkolinesterasehemmere (AChE-hemmere), steroider og/eller ikke-steroid immunsuppressiv behandling (NSIST). Det primære effektendepunktet var prosentandelen MG-ADL-respondere i den første behandlingssyklusen i den AChR-Ab-seropositive populasjonen (definert som ≥ 2 -poengs reduksjon i MG-ADL-totalscore sammenlignet med behandlingssyklusens baseline, i minst 4 etterfølgende uker, der den første reduksjonen inntraff senest 1 uke etter siste infusjon i syklusen).

Det var en signifikant høyere andel pasienter i efgartigimod alfa-gruppen (68 %) som ble definert som MG-ADL-respondere i den første syklusen sammenlignet med placebogruppen (30 %, OR 4,95; 95 % KI 2,21-11,53). Flere sekundære og utforskende endepunkter var også i favør av efgartigimod alfa. I EPAR trekker EMA frem at effekten av efgartigimod alfa kom tidlig (uke 1 for en del) og betraktes som klinisk relevant. Effekten av efgartigimod alfa utover 26 uker (2-3 behandlingssykluser) er imidlertid usikker.

Argenx benyttet ikke primære eller sekundære utfallsmål for effekt direkte fra ADAPT i sin grunnanalyse. I stedet benyttet de overgangssannsynligheter mellom fire forskjellige helsetilstander som representerer ulike symptomgrader (MG-ADL <5 , 5-7, 8-9, ≥ 10) samt et eget stadium for myasthen krise og et for død. Videre inkluderte Argenx overgangssannsynligheter fra ADAPT+ for syklus 2-14 og antok at 15 % av pasientene hadde varig behandlingseffekt etter behandlingsslutt i efgartigimod alfa-armen.

DMP har endret framskrivingen av sykdommens forløp og behandlingseffekten av efgartigimod alfa. Disse endringene går hovedsakelig ut på å likestille modelleringen av sykdomsforløpet for pasienter som aldri fikk behandling med efgartigimod alfa, og pasienter som har fått behandling med efgartigimod alfa, men som deretter permanent avslutter behandlingen. Videre har DMP fjernet den permanente behandlingseffekten av efgartigimod alfa som vedvarte gjennom hele modellenes tidshorison selv etter seponering. DMP endret også modellering av komparator slik at pasienter med dagens standardbehandling kunne oppnå effekt og endre helsetilstand deretter.

Totalt 65 (77,4 %) av pasientene behandlet med efgartigimod alfa og 70 (84,3 %) av pasientene behandlet med placebo rapporterte minst én bivirkning. De hyppigst rapporterte bivirkningene var infeksjoner (efgartigimod alfa: 46,4 %; placebo: 37,3 %), hvorav luftveisinfeksjoner (efgartigimod alfa: 10,7 %; placebo: 4,8 %) og urinveisinfeksjoner (efgartigimod alfa: 9,5 %; placebo: 4,8 %) var de vanligste. Disse infeksjonene var lette til moderate i alvorlighetsgrad. For øvrig var hodepine, nasofaryngitt og kvalme de hyppigste bivirkningene rapportert blant pasienter behandlet med efgartigimod alfa.

Argenx inkluderte uønskede hendelser av grad ≥ 3 i sin grunnanalyse. DMP vurderer det som rimelig at disse er inkludert i den helseøkonomiske modellen med tilhørende kostnader. Bivirkninger har imidlertid tilnærmet ingen betydning for den estimerte kostnadseffektiviteten.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med efgartigimod alfa som et tillegg til standardbehandling i gjennomsnitt får 0,37 flere gode leveår sammenlignet med pasienter som kun behandles med standardbehandling. Efgartigimod alfa bedrer livskvalitet til pasienter ved å redusere

symptombelastningen relatert til myasthenia gravis. Utover det har efgartigimod alfa trolig liten eller ingen betydning for forventet livslengde.

DMPs vurdering av ressursbruk

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med efgartigimod alfa er om lag 830 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med dagens standardbehandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med efgartigimod alfa er ca. 12 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 10 millioner NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med dagens standardbehandling.

DMP har estimert at merkostnad for efgartigimod alfa sammenliknet med dagens standardbehandling basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:
27,5 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
312 millioner NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at pasienter med generalisert myasthenia gravis (AChR Ab+) for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenesten ved å ta i bruk efgartigimod alfa ved behandling av generalisert myasthenia gravis (AChR Ab+) vil være mellom 219-341 millioner NOK det første budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

ADAPT-studien inkluderte relevante pasienter og komparator, og er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering av efgartigimod alfa. På grunn av relativ kort varighet av studien, er det imidlertid usikkerhet knyttet til relativ effekt av efgartigimod alfa utover to behandlingssykluser.

Det er noe usikkerhet knyttet til bruk av efgartigimod alfa i norsk klinisk praksis og følgelig antall aktuelle pasienter ved en eventuell innføring. Ifølge medisinske fageksperter som DMP har konsultert vil efgartigimod alfa trolig brukes som tillegg til standardbehandling hos pasienter med refraktær generalisert MG som er AChR-antistoffpositive, det vil si pasienter som er muskelsvake til tross for behandling. Ifølge fagekspertene vil efgartigimod alfa trolig også kunne brukes som behandling ved forverring. Lengre tid fra administrasjon til effekt og ukjent relativ effekt sammenliknet med IVIg, bidrar imidlertid til usikkerhet rundt bruken av efgartigimod alfa ved akutte forverring og høy symptombyrde. Efgartigimod alfa vil imidlertid ha en tydelig plass for pasienter som ikke tolererer IVIg.

Det er verdt å merke seg at analysen er gjort på pasienter som har symptomer til tross for standardbehandling. Klinisk effekt og kostnadseffektivitet av efgartigimod alfa hos pasienter med MG-ADL totalskår under 5 og pasienter med svært alvorlige symptomer (Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA, klasse V) er ikke undersøkt. Den godkjente indikasjonen for efgartigimod alfa legger imidlertid ikke føringer for at pasientene skal være behandlingsrefraktære. I modellen er det inkludert en stopp-regel, som sier at pasienter som ikke responderer på behandling (definert som ≥ 2 poeng bedring i MG-ADL) etter de to første behandlingssyklusene, avslutter behandling permanent. Eventuelle vilkår ved

innføring av metoden vil kunne påvirke og redusere usikkerheten rundt bruk av metoden i norsk klinisk praksis og antall aktuelle pasienter.

Den innsendte helseøkonomiske modellen gjør mange sterke antagelser om det forventede pasientforløpet og den forventede behandlingseffekten av efgartigimod alfa. DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen mangler troverdighet ved at den overestimerer behandlingseffekten, og underestimerer den inkrementelle legemiddelkostnaden av å innføre efgartigimod alfa. DMP har gjort betydelig endringer vi mener gjør modellen mer plausibel og bedre egnet til å belyse prioriteringskriteriene, men det er fremdeles stor grad av usikkerhet i estimert kostnadseffektivitetsratio og alvorlighet. DMPs hovedanalyse er basert på Argenx sin innsendte analyse, og bruker i stor grad de samme antagelsene, 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. DMP har gjort en støtteanalyse som understøtter at tilpasningene vi har av Argenx sin grunnanalyse er rimelige.

Samlet sett er det stor usikkerhet i metodevurderingen, spesielt tilknyttet modellering av sykdomsforløp og behandlingseffekt. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet, jf. Prioriteringsmeldingen.

Helseøkonomi

Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Argenx 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.

Årskostnaden er beregnet med dosering 10mg/kg administrert som intravenøs infusjon én gang ukentlig i 4 uker. Hver ny 4-ukers behandlingssyklus påbegynnes 7 uker etter første infusjon i forrige syklus, i henhold til [godkjent preparatomtale](#). Beregningene tar utgangspunkt i en pasient med 75 kg kroppsvekt, inkludert svinn. Kostnad per 4-ukers behandlingssyklus er [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet merkostnad per vunnet QALY for efgartigimod alfa sammenlignet med dagens standardbehandling bestående av acetylkolinesterasehemmere, steroider og/eller ikke-steroid immunsuppressiv behandling som vist under.



DMP understreker at det er en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske modellen, men at den kan gi en indikasjon på i hvilket område kostnad-per-QALY kan ligge. DMP har i tillegg til hovedanalysen utført en forenklet støtteanalyse, som kun tar utgangspunkt i den dokumenterte nytteeffekten fra den kliniske studien (dvs. de første 8 ukene med behandling), justert med en felles baseline nytteverdi.

Denne støtteanalysen resulterer i en IKER på om lag 70 millioner NOK/QALY med maks. AUP og rundt [REDACTED] NOK/QALY med tilbudt RHF AUP. DMP skriver at denne kostnadseffektivitetsratioen kan være nokså representativt for norske forhold, men at den først og fremst er å betrakte som en støtteanalyse som viser at det er svært stor usikkerhet av modellert effekt i den helseøkonomiske analysen.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett dersom efgartigimod alfa blir besluttet innført til aktuell pasientpopulasjon. DMP antar at mellom 60 og 100 pasienter er aktuelle for å ta i bruk behandlingen umiddelbart etter eventuell innføring, og at det vil tilkomme 4–13 nye pasienter årlig etter dette. Siden en andel av pasientene vil avslutte behandlingen som følge av manglende effekt, bivirkninger etc. vil budsjettvirkningene være noe høyere i år 1 enn påfølgende år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom efgartigimod alfa blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2024 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Metodevurdering pågår, sist oppdatert 22.01.2024.
- Danmark: Besluttet ikke innført, 25.01.2024 . «*Medicinrådet anbefaler ikke efgartigimod alfa som tillæg til standardbehandlingen for pasienter med den sjældne autoimmune sygdom generaliseret myastenia gravis, som er seropositive over for antistoffer rettet mod acetylcholinreceptoren (...) Efgartigimod alfa er meget dyrt, særligt i forhold til at behandlingen forventes at være livslang. Medicinrådet vurderer, at prisen er urimelig høj i forhold til effekten af lægemidlet, og opfordrer derfor lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med en markant lavere pris.*»
- Skottland (SMC): Besluttet ikke innført, 13.11.2023 . «*efgartigimod alfa (Vyvgart®) is not recommended for use within NHSScotland (...) The submitting company did not present sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.*»
- England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår, sist oppdatert 06.06.2024 .

Vedlegg og lenker:

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

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 Trude Basso

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

Oslo, 08.08.2024

Sak til beslutning: ID2022_036 Efgartigimod alfa (Vyvgart) som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR) antistoffpositive.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_036 Efgartigimod alfa (Vyvgart) som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR) antistoffpositive.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen fra Direktoratet for medisinske produkter og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.08.2024 klarert metoden kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

ID2022_036 Efgartigimod (Vyvgart) som tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.02.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.03.2022 oppdatert 11.12.2023
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	13.08.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	10-08-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-03-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	02-05-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	27-06-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	24-08-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	12-09-2023
Rapport ferdigstilt	06-05-2024
Total tid hos DMP ¹	370 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	42 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	328 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	56 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	114 dager

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	11.04.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.04.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	04.07.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	05.07.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	86 dager hvorav 81 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	

Notat

Til:

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

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 05.07.2024

ID2022_036: Efgartigimod alfa (Vyvgart) som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR) antistoffpositive

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 06.05.2024 samt godkjent SPC for Vyvgart. Metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med efgartigimod alfa sammenlignes med dagens standardbehandling bestående av acetylkolinesterasehemmer (AChE-hemmer) og immunmodulerende midler.

Godkjent indikasjon:

Vyvgart er indisert som et tillegg til standardbehandling for behandling av voksne pasienter med generalisert myasthenia gravis (gMG) som er anti-acetylkolinreseptor (AChR)-antistoffpositive.

Ifølge medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med vil efgartigimod alfa primært være et tillegg til standardbehandling hos pasienter med refraktær sykdom som er AChR-positive. Efgartigimod alfa vil trolig også være aktuelt som behandling hos pasienter som opplever forverring, og for pasienter som ikke tolererer behandling med intravenøse immunglobuliner.

DMP skriver videre at «Ifølge de medisinske fagekspertene, kan det være aktuelt med kriterier for bruk dersom metoden innføres. Dette kan for eksempel innebære at pasienten skal ha refraktær sykdom og at standardbehandling må være forsøkt. Videre kan det være aktuelt med kriterium om at man skal avslutte behandling med efgartigimod alfa dersom man ikke oppnår ønsket effekt etter 2-3 behandlingssykluser, med mindre noe kan ha forstyrret effekt. Disse kriteriene er sammenfallende med den helseøkonomiske analysen, men modellen inkluderte en stopp-regel etter to behandlingssykluser for pasienter som ikke responderer på behandling.



Pristilbud

Argenx har 04.07.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
145079	Vyvgart konsentrat til infusjonsvæske, 400 mg, 1 hgl	108 582,20 NOK	
N/A *	Vyvgart injeksjonsvæske, 1000mg, 1 hgl	N/A NOK	

*Argenx oppgir i sitt pristilbud at dersom Vyvgart blir besluttet innført vil de markedsføre pakningen med injeksjonsvæske 1000mg, som er egnet for subkutane injeksjoner.

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 6 470 613 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 10mg/kg administrert som intravenøs infusjon én gang ukentlig i 4 uker. Hver ny 4-ukers behandlingssyklus påbegynnes 7 uker etter første infusjon i forrige sykklus, i henhold til SPC. Beregningene tar utgangspunkt i en pasient med 75 kg kroppsvekt, inkludert svinn.

Kostnad per 4-ukers behandlingssyklus er [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet merkostnad per vunnet QALY for efgartigimod alfa sammenlignet med dagens standardbehandling bestående av acetylkolinesterasehemmere, steroider og/eller ikke-steroid immunsuppressiv behandling som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	27 541 037 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 04.07.2024 uten mva.	[REDACTED]

DMP har beregnet et absolutt prognosetap (APT) for aktuell pasientpopulasjon behandlet med dagens standardbehandling til ca. 9 QALY.

DMP understreker at det er en betydelig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske modellen, men at den kan gi en indikasjon på i hvilket område kostnad-per-QALY kan ligge.

DMP har i tillegg til hovedanalysen utført en forenklet støtteanalyse, som kun tar utgangspunkt i den dokumenterte nytteeffekten fra den kliniske studien (dvs. de første 8 ukene med behandling), justert med en felles baseline nytteverdi. Denne støtteanalysen resulterer i en IKER på om lag 70 millioner NOK/QALY med maks. AUP og rundt [REDACTED] NOK/QALY med tilbudt RHF AUP. DMP skriver at denne kostnadseffektivitetsratioen kan være nokså representativt for norske forhold, men at den først og fremst er å betrakte som en støtteanalyse som viser at det er svært stor usikkerhet av modellert effekt i den helseøkonomiske analysen.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett dersom efgartigimod alfa blir besluttet innført til aktuell pasientpopulasjon. DMP antar at mellom 60 og 100 pasienter er aktuelle for å ta i bruk behandlingen umiddelbart etter eventuell innføring, og at det vil tilkomme 4–13 nye pasienter årlig etter dette. Siden en andel av pasientene vil avslutte behandlingen som følge av manglende effekt, bivirkninger etc. vil budsjettvirkningene være noe høyere i år 1 enn påfølgende år.



Pris	Budsjettkonsekvenser år 1	Budsjettkonsekvenser år 5
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 219–341 millioner NOK	Ca. 109–226 millioner NOK
Avtalepris mottatt 04.07.2024 inkl. mva.		

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom efgartigimod alfa blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2024 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av efgartigimod alfa (Vyvgart) i andre land

Sverige: Metodevurdering pågår, sist oppdatert 22.01.2024¹.

Danmark: Besluttet ikke innført, 25.01.2024².

«Medisinrådet anbefaler ikke efgartigimod alfa som tillæg til standardbehandlingen for patienter med den sjældne autoimmune sygdom generaliseret myastenia gravis, som er seropositive over for antistoffer rettet mod acetylcholinreceptoren (...)

Efgartigimod alfa er meget dyrt, særligt i forhold til at behandlingen forventes at være livslang. Medicinrådet vurderer, at prisen er urimelig høj i forhold til effekten af lægemidlet, og opfordrer derfor lægemiddelvirksomheden til at vende tilbage med en markant lavere pris.»

Skottland (SMC): Besluttet ikke innført, 13.11.2023³.

«efgartigimod alfa (Vyvgart®) is not recommended for use within NHSScotland (...) The submitting company did not present sufficiently robust clinical and economic analysis to gain acceptance by SMC.»

England (NICE/NHS): Metodevurdering pågår, sist oppdatert 06.06.2024⁴.

Oppsummering

Beregnet merkostnad per vunnet QALY i DMPs hovedanalyse

Det er en betydelig grad av usikkerhet i analysen, som belyses ytterligere i DMPs forenklete støtteanalyse.

Dersom efgartigimod alfa blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

¹ <https://samverkanlakemedel.se/produktinfo/vyvgart-efgartigimod-alfa>

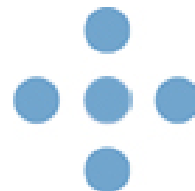
² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/efgartigimod-alfa-vyvgart-myastenia-gravis>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/efgartigimod-alfa-vyvgart-full-smc2561/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10986>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	11.04.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	15.04.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	04.07.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	05.07.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	86 dager hvorav 81 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 088 – 2024 ID2021_137 Ipilimumab (Yervoy) / nivolumab (Opdivo) til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_137 Ipilimumab (Yervoy) / nivolumab (Opdivo) til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Ipilimumab (Yervoy) / nivolumab (Opdivo) innføres ikke til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %.
2. Det er ikke tilbudt en pris som er rimelig i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_137 Ipilimumab (Yervoy) / nivolumab (Opdivo) til
førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller
metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %.

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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_137 Ipilimumab (Yervoy) / nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ipilimumab (Yervoy) / nivolumab (Opdivo) ikke innføres til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %.

Det er ikke tilbudt en pris som er rimelig 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 bruksområde for en kombinasjon av to allerede innførte legemidler i Nye metoder.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av kombinasjonen ipilimumab (Yervoy)/nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget.

DMP har her gjennomført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse der vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS), samt konsultasjon med medisinske fageksperter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Det er opprinnelig bestilt en kostnad-nytte-vurdering, men BMS har levert dokumentasjon til en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse. Dokumentasjonen består av en oppsummering av effekt- og sikkerhetsdata fra den kliniske studien CheckMate 648, samt budsjettkonsekvenser ved å innføre kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo). BMS har ikke gitt noen form for redegjørelse for bruk av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) til pasienter i henhold til bestillingen og den godkjente indikasjonen.

BMS har valgt å fokusere på en langt snevrere pasientpopulasjon enn den som framgår av godkjent indikasjon i preparatomtalen; i dette tilfellet til pasienter som er uegnet for behandling med kjemoterapi, enten alene eller i kombinasjon med immunterapi. Det er ikke utført noen helseøkonomisk analyse av BMS i denne saken. DMP har etterspurt mer utfyllende data fra CheckMate 648-studien, men BMS har informert om at de ikke kommer til å levere noe mer dokumentasjon utover det som allerede er innsendt.

Regulatoriske godkjenninger

Ipilimumab (Yervoy) fikk første MT i Norge og EU 13.07.2011, og nivolumab (Opdivo) fikk første MT i Norge og EU 19.06.2015, men da for en annen indikasjon enn denne saken. Begge legemidlene er godkjent for en rekke ulike indikasjoner, både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling.

Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) fikk MT i Norge og EU 01.04.2022 for indikasjonsutvidelsen «til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %».

Tidligere metodevurderinger med nivolumab (Opdivo) og kombinasjonskjemoterapi

- Det har tidligere blitt utført en forenklet metodevurdering av nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi «til førstelinjehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %» ([ID2021_136](#)). Kombinasjonsbehandlingen ble 28.08.2023 besluttet innført av Beslutningsforum for nye metoder for denne indikasjonen.
- Videre har det blitt utført en metodevurdering av nivolumab (Opdivo) som monoterapi «til behandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi», dvs. som 2. linjehandling ([ID2020_026](#)).
- Behandlingen ble 26.04.2021 besluttet ikke innført av Beslutningsforum for nye metoder til denne indikasjonen, med begrunnelse i at prisen var for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte av behandlingen.

På bakgrunn av ovennevnte forhold, har DMP valgt å svare ut denne bestillingen (ID2021_137) som en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse for hele pasientpopulasjonen i henhold til godkjent indikasjon.

Kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab (Opdivo/Yervoy) er tidligere besluttet innført ved følgende indikasjoner

- Avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje ([ID2015_053/ID2021_113](#), beslutningsdato 23.05.2022).
- Tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko ([ID2018_006](#), beslutningsdato 27.01.2020).
- Behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi. ([ID2020_103](#), beslutningsdato 11.12.2023).

Kombinasjonen er i tillegg besluttet ikke innført ved følgende indikasjoner

- I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner ([ID2020_056](#), beslutningsdato 21.06.2021).
- Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom ([ID2020_112](#), beslutningsdato 19.06.2023).
- Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB) ([ID2018_104](#), beslutningsdato 14.01.2021)
- I kombinasjon med to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelkarsinom ([ID2023_005](#), beslutningsdato 11.12.2023).

Behandlingene nivolumab (Opdivo) og pembrolizumab, begge i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi, er begge tidligere besluttet innført ved indikasjoner som overlapper med den aktuelle metoden i dette prisnotatet:

- *Nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$ (ID2021_136, beslutningsdato 28.08.2023).*
- *Pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 (ID2021_030, beslutningsdato 29.08.2022).*

Basert på aktuelt bruksområde for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo), gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra medisinske fagekspertter vurderer DMP i metodevurderingsrapporten at de to ovennevnte behandlingene (nivolumab eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) er de mest relevante komparatorene for den aktuelle metoden.

Det er her 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

Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge, med 363 nye tilfeller diagnostisert i 2022 (274 menn og 89 kvinner). Det er tre ganger så mange menn som kvinner som utvikler denne sykdommen. Medianalder (begge kjønn) ved påvisning av spiserørskreft er 71 år. Diagnosen spiserørskreft er alvorlig, og 5-års relativ overlevelse for menn er 22,6 % mens den for kvinner er 31,0 % (for perioden 2018-2022). I 2021 døde 262 personer av spiserørskreft (202 menn og 60 kvinner). Spiserørskreft deles i to hovedtyper; adenokarsinom (utgår fra kjertelvev) og plateepitelkarsinom (utgår fra slimhinneceller). Adenokarsinomene utgjør 75–80 % av alle tilfellene, og opptrer hyppigst i den distale delen av spiserøret. Plateepitelkarsinomene opptrer nesten utelukkende i spiserøret, men utgjør kun en liten andel av tilfellene.

Alvorlighet og prognosetap

De fleste tilfellene av spiserørskreft, uansett histologi, blir diagnostisert i avansert stadium når kurativ reseksjon ikke er mulig, og prognosen er totalt sett dårlig. I perioden 2018-2022 var estimert 5-års relativ overlevelse for menn 59,5 % ved lokalisert sykdom, 33,7 % ved regional sykdom og 1,9 % ved fjernmetastaser (samlet 22,6 %). Tilsvarende tall for kvinner i samme periode var 60,4 % ved lokalisert sykdom, 36,2 % ved regional sykdom og 11,6 % ved fjernmetastaser (samlet 31,0 %).

Det anslås at om lag 70 % av pasientene er inoperable ved diagnosetidspunktet på grunn av avansert sykdom eller komorbiditet. I den tidligere metodevurderingen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av en delvis overlappende pasientpopulasjon som i denne metodevurderingen (lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret) (ID2021_030), har DMP beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 15 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Andelen som overlever sin spiserørskreft i 5 år eller mer har økt de siste årene, og per 31.12.2022 er det registrert 1050 kreftoverlevende (begge kjønn) knyttet til spiserørskreft. Det ble i 2022 diagnostisert totalt 363 nye tilfeller med spiserørskreft i Norge. Plateepitelkarsinomene utgjør en mindre andel av tilfellene med spiserørskreft (anslått til ca. 25 %). Videre er det observert at i underkant av 25 % av pasientene med spiserørskreft har metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet, og ca. 7 av 10 pasienter vurderes som inoperable på grunn av avansert sykdom og komorbiditet.

Med utgangspunkt i disse forutsetningene, vil det tilsi at om lag 90 nye pasienter blir diagnostisert med spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom årlig i Norge. Av disse pasientene vil om lag 15 pasienter kunne være aktuelle for (systemisk) førstelinjebehandling for avansert sykdom, herunder kombinasjonsbehandling med ipilimumab/nivolumab. Antall pasienter som er aktuelle for behandling med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab er estimert av BMS. BMS har i sin beregning lagt til grunn at behandlingen kun skal gis til en liten subgruppe pasienter som ikke er aktuelle for behandling med kjemoterapi (med eller uten immunterapi), anslått til 2-5 pasienter årlig (over en 5-årsperiode). En oversikt over hvilke forutsetninger som BMS har lagt til grunn i sine beregninger er vist i Figur 1. i metodevurderingen.

Den grunnleggende forutsetningen om at behandlingen kun vil bli gitt til en liten subgruppe pasienter som ikke er aktuelle for behandling med kjemoterapi (med eller uten immunterapi), vurderes ikke som relevant i norsk klinisk praksis. DMP mener det er flere pasienter som er aktuelle for kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab enn det antallet som BMS har anslått.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i juni 2022.

Førstelinje systemisk behandling kan bestå av kjemoterapi, og kombinasjonskjemoterapi bedrer både livskvalitet og overlevelse framfor monoterapi, men har økt toksisitet. Det er flere kombinasjonsregimer som er mulige og tilgjengelige (også trestoffsregimer), og ved valg av behandling er det viktig å se både på behandlingseffekt og på bivirkningsprofil. Eksempler på legemiddelkombinasjoner som benyttes er:

- cisplatin og 5-fluorouracil
- karboplatin og 5-fluorouracil
- karboplatin og paklitaxel - oksaliplatin og 5-fluorouracil

Immunterapi er et alternativ som førstelinjebehandling, både alene og i kombinasjon med kjemoterapi, og det er forventet at slik behandling vil bli brukt i økende grad framover. Det er dokumentert gode resultater med immunterapi ved bruk av antistoffene nivolumab (Opdivo) eller pembrolizumab (rettet mot PD-1/PD-L1) ved spiserørskreft, og begge legemidlene (i kombinasjon med kjemoterapi) er innført til førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis.

Medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen, har bekreftet at for pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er behandling med immunterapi (f.eks. nivolumab (Opdivo) eller pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi relevant som komparator, i henhold til norsk klinisk praksis.

Behandling med aktuelt legemiddel

I den godkjente indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, er kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) indisert «til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %».

Firma har i den innsendte dokumentasjonen innsnevret pasientpopulasjonen i forhold til den godkjente indikasjonen til pasienter som er uegnet for kjemoterapi (ikke nærmere definert), og hvor «best supportive care» (BSC) er ansett som relevant komparator. Medisinske fageksperter som DMP har vært i kontakt med, støtter ikke BMS sitt valg av BSC som komparator, og viser til pasientpopulasjonen som ble inkludert i CheckMate 648-studien. I CheckMate 648-studien ble pasientene randomisert til behandlingsarmer som inneholdt kjemoterapi, og en BSC-behandlingsarm inngikk ikke i studien. Studien gir derfor ikke støtte for bruk i denne innsnevrede pasientpopulasjonen.

Medisinske fageksperter vurderer videre at «pasienter som er uegnet for kjemoterapi» er uegnet som følge av bivirkninger/intoleranse overfor kjemoterapibehandlingen (dvs. tåler denne behandlingen dårlig, f.eks. pga. mye kvalme, kraftig redusert beinmargsfunksjon), ikke som en følge av svekket helse per se (f.eks. komorbiditet). Det er imidlertid ikke mulig på forhånd å forutsi hvilke pasienter som vil være intolerante overfor kjemoterapi, det vil man først oppdage når behandlingen har blitt gitt, men dette vil uansett forekomme svært sjelden og kun gjelde en liten pasientgruppe. Pasientene som ble inkludert i CheckMate 648-studien var ved relativt god helse (ECOG-status 0-1), og for disse pasientene vil behandling med immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi være førstevalg i norsk klinisk praksis, ifølge medisinske fageksperter.

Det finnes ikke støtte for bruk av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) for pasienter som har svekket helse (ECOG-status ≥ 2), ettersom disse ikke ble inkludert i CheckMate 648-studien. Ifølge medisinske fageksperter vil disse pasientene ikke bli vurdert for kombinasjonsbehandling med ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) pga. potensielle bivirkninger som kan oppstå seint/seinere i behandlingsforløpet og som kan være svært alvorlige. Det er kjent at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab har dårligere effekt (i form av totaloverlevelse; OS) den første behandlingstiden i studien (2-3+ måneder) sammenliknet med behandlingsarmene hvor kjemoterapi er inkludert (kryssing av Kaplan-Meier-kurver), og at ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) krever noe mer tid for å få respons. For denne pasientgruppen, hvor sykdommen ofte oppdages/diagnostiseres forholdsvis seint i forløpet, vurderer medisinske fageksperter det som uaktuelt å utsette pasientene for en forsinket behandlingseffekt når det finnes annen tilgjengelig og effektiv behandling (immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi). Immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi vil derfor (nesten) alltid betraktes som førstevalg, spesielt for pasienter som har ECOG-status 0-1. Basert på aktuelt bruksområde for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo), gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra medisinske fageksperter, vurderer DMP at behandling med immunterapi (nivolumab eller pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi vil være aktuelle sammenlikningsalternativer (komparatorer) for målpopulasjonen i denne metodevurderingen.

Aktuell indikasjon

Plateepitelkarsinom i øsofagus (ESCC): Ipilimumab (Yervoy) (i kombinasjon med nivolumab (Opdivo) er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %.

Dosering

Anbefalt dose er 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst i løpet av 30 minutter hver 6. uke i kombinasjon med enten 3 mg/kg nivolumab annenhver uke eller 360 mg nivolumab hver 3. uke administrert intravenøst i løpet av 30 minutter. Behandling er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for [nivolumab](#) (Opdivo) og [ipilimumab](#) (Yervoy).

Effektdokumentasjon

DMP har bedt om å få tilsendt en samlet framstilling av resultatene fra alle de tre behandlingsarmene i CheckMate 648-studien, noe BMS ikke har levert.

Oppsummerte og publiserte data er tilgjengelig for sammenlikningen av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus kjemoterapi, og for sammenlikningen av nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene. Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus kjemoterapi i den primære forhåndsdefinerte analysen med minimum oppfølging på 13,1 måneder, viste CheckMate 648-studien en statistisk signifikant forbedring i OS hos pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %. Effektsresultater er vist i Tabell 3 i [metodevurderingen](#).

I en oppdatert deskriptiv analyse med minimum oppfølging på 20 måneder, var forbedring i OS konsistent med den primære analysen, og fortsatt statistisk signifikant.

- Median OS var 13,70 måneder (95 % KI: 11,24- 17,41) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus 9,07 måneder (95 % KI: 7,69-10,02) for kjemoterapi alene (HR=0,63; 95 % KI: 0,49-0,82).
- Det var ingen vesentlige endringer for PFS mellom de to analysetidspunktene; median PFS var 4,04 måneder (95 % KI: 2,40-4,93) for kombinasjonen ipilimumab/ nivolumab versus 4,44 måneder (95 % KI: 2,89-5,82) for kjemoterapi alene (HR=1,02; 95 % KI: 0,77-1,34).
- Heller ikke for ORR var det noen endringer av betydning mellom de to analysetidspunktene; ORR var fortsatt 35,4 % (95 % KI: 28,0-43,4) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab versus 19,7 % (95 % KI: 13,8-26,8) for kjemoterapi alene.

Nytte

Effekten av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) ble undersøkt i den åpne fase III-studien CheckMate 648, hvor effekt og sikkerhet ble undersøkt hos pasienter med tidligere ubehandlet, inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarinom. CheckMate 648-studien viste en statistisk signifikant forbedring i totaloverlevelse (OS) hos pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %. Med minimum oppfølgingstid på 20 måneder, var median OS 13,70 måneder for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus 9,07 måneder for kjemoterapi alene (HR=0,63; 95 % KI: 0,49-0,82).

Til sammenlikning var median OS 15,05 måneder for nivolumab pluss kjemoterapi versus 9,07 måneder for kjemoterapi alene (HR=0,59; 95 % KI: 0,46-0,76). Median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 4,04 måneder for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus 4,44 måneder for kjemoterapi alene (HR=1,02; 95 % KI: 0,77-1,34). Til sammenlikning var median PFS 6,93 måneder for nivolumab pluss kjemoterapi versus 4,44 måneder for kjemoterapi alene (HR=0,66; 95 % KI: 0,50-0,87). Andel pasienter med objektiv respons (ORR) var 35,4 % (spredning: 28,0-43,4) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus 19,7 % (spredning: 13,8-26,8) for kjemoterapi alene. Til sammenlikning var ORR 53,2 % (spredning: 45,1-61,1) for nivolumab pluss kjemoterapi.

Som tidligere nevnt, har DMP ikke mottatt sammenstilte effektdata for sammenlikningen av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi fra BMS. I utredningsrapporten fra EMA (EPAR) for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab er det imidlertid angitt at innsendte data ikke viser noen vesentlig forskjell i OS mellom kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (HR=1,04; 95 % KI: 0,86-1,26). Det kan muligens forventes en større OS-fordel med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) etter de første 4

behandlingsmånedene (basert på eksplorative analyser). Videre var ORR høyere for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (47,4 %) sammenliknet med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) (27,7 %). Innspill som DMP har mottatt fra medisinske fagekspertter er at det er kjent i fagmiljøet at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) har dårligere effekt (i form av totaloverlevelse; OS) den første behandlingstiden i studien sammenliknet med behandlingsarmene hvor kjemoterapi er inkludert, og at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) krever noe mer tid for å få respons. For denne pasientgruppen, hvor sykdommen ofte oppdages/diagnostiseres forholdsvis seint i forløpet, vurderer medisinske fagekspertter det som uaktuelt å utsette pasientene for en forsinket behandlingseffekt når det finnes annen tilgjengelig og effektiv behandling (immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi). Immunterapi i kombinasjon med kjemoterapi vil derfor (nesten) alltid betraktes som førstevalg, spesielt for pasienter som har ECOG-status 0-1.

Ressursbruk

En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) til behandling av aktuell pasientpopulasjon, vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. Generelt gjelder at legemiddelkostnadene for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab er langt høyere enn for immunterapi (nivolumab eller pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi. DMP vurderer at de konkrete beregningene kan ta utgangspunkt i doseringsanbefalinger som er angitt i preparatomtalene for de respektive legemidlene. Behandling med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder hos pasienter uten sykdomsprogresjon. Dette innebærer at behandlingstiden vil begrenses til maksimalt 2 år. Som beskrevet over, vurderer DMP at behandling med immunterapi (nivolumab eller pembrolizumab) i kombinasjon med kjemoterapi vil være aktuelle sammenlikningsalternativer (komparatorer) for målpopulasjonen i denne metodevurderingen. Vi viser i den forbindelse til metodevurderingen av nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (ID2021_136), og metodevurderingen av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi (ID2021_030). Prisnotat foreligger i begge disse sakene.

Usikkerhet

CheckMate 648-studien ligger til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonsutvidelsen, og danner også dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Studien er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og har inkludert relevante komparatorer hos aktuell pasientpopulasjon. Det er imidlertid en svakhet at det ikke foreligger (publiserte) resultater som direkte sammenlikner kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (begge disse behandlingene blir hver for seg sammenliknet med kjemoterapi alene). BMS har ikke ønsket å levere data fra en slik sammenlikning til DMP. Det er behandling med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi som vurderes som relevant komparator i norsk klinisk praksis. Resultatene som omhandler forbedring i totaloverlevelse (OS) er overbevisende når det gjelder kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus kjemoterapi alene, og også for nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi versus kjemoterapi alene. Sistnevnte kombinasjonsbehandling er omhandlet av en egen metodevurdering (ID2021_136). Usikkerheten knytter seg til sammenlikningen av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi. Det er imidlertid informasjon tilgjengelig (fra EMA) som tyder på at det er liten/ingen vesentlig forskjell i OS mellom de to behandlingene, mens andelen pasienter med objektiv respons (ORR) er lavere for pasienter behandlet med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) (27,7 %) sammenliknet med pasienter behandlet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi (47,4 %). DMP kan ikke tallfeste eventuelle forskjeller mellom kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) sammenliknet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi utover dette. På bakgrunn av tilgjengelig informasjon, vurderer DMP det dithen at det ikke er dokumentert bedre effekt for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (Yervoy/Opdivo) versus nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi.

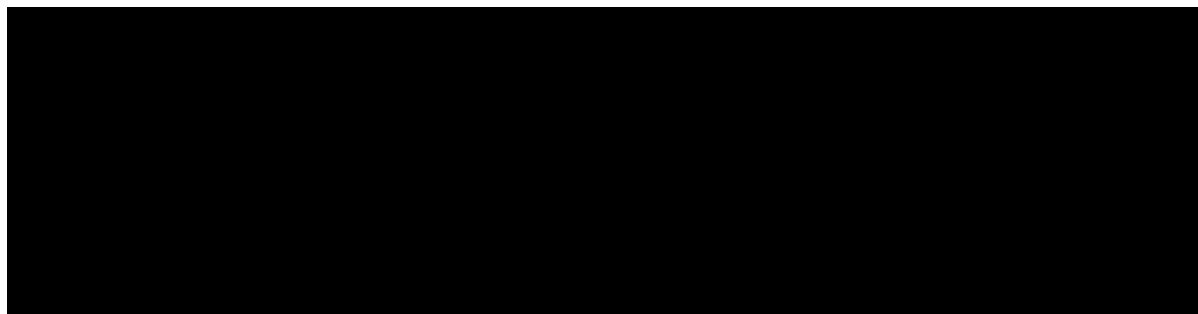
Pristilbud

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

Årskostnaden er beregnet med dosering 360 nivolumab (Opdivo) hver 3. uke, og 1 mg/kg ipilimumab (Yervoy) hver 6. uke for en 75 kg pasient, i henhold til godkjent preparatomtale. Behandlingen skal pågå inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder. Månedskostnaden for Opdivo/Yervoy er [REDACTED] RHF-AUP.

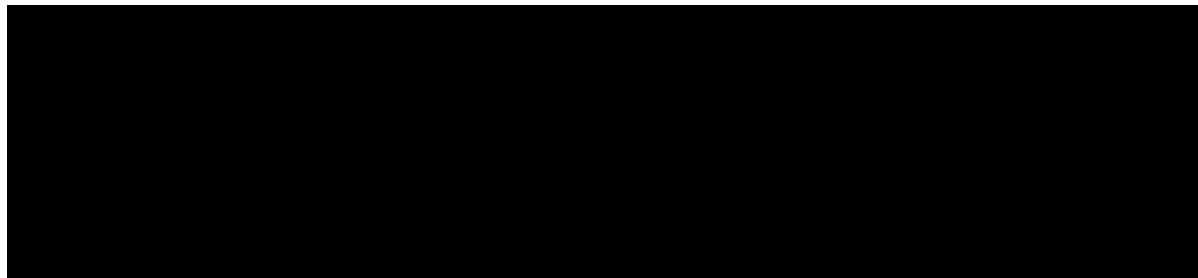
Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. DMP har vurdert at nivolumab eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er de mest aktuelle sammenligningsalternativene for kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab (Opdivo/Yervoy) ved aktuell indikasjon. Basert på tilgjengelig informasjon har DMP vurdert at det ikke er dokumentert en effektgevinst av kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab (Opdivo/Yervoy) sammenlignet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi. Sykehusinnkjøp har oppsummert legemiddelkostnadene av kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab (Opdivo/Yervoy) og de aktuelle sammenligningsalternativene. Innvirkningen av kjemoterapi på kostnadsberegningene er neglisjerbar, og dette er derfor ikke inkludert i tabellen under:



Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser i metodevurderingen. Sykehusinnkjøp har beregnet økningen i helseforetakenes legemiddelkostnader dersom aktuell metode blir besluttet innført. Beregningene tar utgangspunkt i at nye 15 pasienter tar i bruk behandlingen årlig, med en gjennomsnittlig behandlingstid på 1 år.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab (Opdivo/Yervoy) blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan behandlingen tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen beslutning identifisert.

- Danmark: Ingen beslutning identifisert.
- Skottland (SMC): Besluttet ikke innført, 11.09.2023. «Nivolumab (Opdivo®) is not recommended for use within NHSScotland (...) The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result, we cannot recommend its use within NHSScotland.»
- England (NICE/NHS): Metodevurdering suspendert, 06.12.2022. «The company has informed NICE that it will not provide an evidence submission for this appraisal at this time. Therefore, we are suspending the appraisal while we consider the next steps.»

Vedlegg og lenker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Innspill fra [firma](#) innsendt 07.01.2022
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
5. Lenke til [metodevurderingen](#)

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, 26.06.2024

Sak til beslutning: ID2021_137 Nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon som førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_137 Nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon som førstelinjebehandling av voksne med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notatet fra Direktoratet for medisinske produkter og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.06.2024 klarert metoden kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_137 Ipilimumab (Yervoy) / nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspressjon i tumorceller ≥ 1 %

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	07.10.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.11.2021 oppdatert 14.02.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	01-04-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-11-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	13-09-2023*
Medisinske fagekspert rekruttert til saken	11-10-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	23-10-2023
Medisinske fagekspert involvert i saken fra og med	17-11-2023
Rapport ferdigstilt	04-06-2024
Total tid hos DMP ¹	265 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	125 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	140 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspert	28 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	40 dager

*BMS leverte 13.09.2023 en dokumentasjonspakke som ikke var i henhold til bestillingen fra Bestillerforum. BMS bekreftet ikke før 19.03.2024 at de ikke kom til å levere komplett dokumentasjon i henhold til bestilling.

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	04.06.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	04.06.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	05.06.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	10 dager, hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.	

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 13.06.2024

ID2021_137: Ipilimumab (Yervoy)/nivolumab (Opdivo) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 04.06.2024 samt godkjent SPC for Opdivo og Yervoy. I denne saken var det bestilt en kostnad-nyttevurdering, men leverandør BMS har kun levert dokumentasjon til en forenklet metodevurdering. Metodevurderingen fra DMP inneholder derfor kun en kvalitativ vurdering av prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet.

Godkjent indikasjon:

OPDIVO i kombinasjon med ipilimumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller ≥ 1 %

Kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab er tidligere besluttet innført ved følgende indikasjoner:

- Avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje (ID2015_053/ID2021_113, beslutningsdato 23.05.2022).
- Tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (ID2018_006, beslutningsdato 27.01.2020).
- Behandling av voksne pasienter med dMMR (mismatch repair deficient) eller MSI-H (microsatellite instability-high) metastatisk kolorektalkreft etter tidligere fluoropyrimidinbasert kombinasjonskjemoterapi. (ID2020_103, beslutningsdato 11.12.2023).



Kombinasjonen er i tillegg besluttet ikke innført ved følgende indikasjoner:

- I kombinasjon med kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner (ID2020_056, beslutningsdato 21.06.2021).
- Førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resektebar malignt pleuralt mesoteliom (ID2020_112, beslutningsdato 19.06.2023).
- Førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB) (ID2018_104, beslutningsdato 14.01.2021)
- I kombinasjon med to doser kjemoterapi som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelkarsinom (ID2023_005, beslutningsdato 11.12.2023).

Behandlingene nivolumab og pembrolizumab, begge i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi, er begge tidligere besluttet innført ved indikasjoner som overlapper med den aktuelle metoden i dette prisnotatet:

- Nivolumab i kombinasjon med fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus med PD-L1-ekspresjon i tumorceller $\geq 1\%$ (ID2021_136, beslutningsdato 28.08.2023).
- Pembrolizumab i kombinasjon med platina og fluoropyrimidin-basert kjemoterapi til førstelinjebehandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk karsinom i øsofagus hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 (ID2021_030, beslutningsdato 29.08.2022).

Basert på aktuelt bruksområde for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra medisinske fageksperter vurderer DMP i metodevurderingsrapporten at de to ovennevnte behandlingene (nivolumab eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi) er de mest relevante komparatorene for den aktuelle metoden.

Pristilbud

BMS har 05.06.2024 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
539385	Opdivo 40 mg, 1 hetteglass	5 607,50 NOK	
579240	Opdivo 100 mg, 1 hetteglass	13 957,40 NOK	
431162	Opdivo 120 mg, 1 hetteglass	16 741,70 NOK	
479954	Opdivo 240 mg, 1 hetteglass	33 447,10NOK	
597433	Yervoy 50 mg, 1 hetteglass	44 626,60 NOK	
199940	Yervoy 200 mg, 1 hetteglass	178 397,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP og 1 647 982 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 360 nivolumab hver 3. uke, og 1 mg/kg ipilimumab hver 6. uke for en 75 kg pasient, i henhold til SPC. Behandlingen skal pågå inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder.

Månedskostnaden for Opdivo/Yervoy er [REDACTED] NOK RHF-AUP.



Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

DMP har vurdert at nivolumab eller pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi er de mest aktuelle sammenligningsalternativene for kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab ved aktuell indikasjon.

Basert på tilgjengelig informasjon har DMP vurdert at det ikke er dokumentert en effektgevinst av kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab sammenlignet med nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi.

Sykehusinnkjøp har oppsummert legemiddelkostnadene av kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab og de aktuelle sammenligningsalternativene. Innvirkningen av kjemoterapi på kostnadsberegningene er neglisjerbar, og dette er derfor ikke inkludert i tabellen under.

Behandlingsregime	Dosering	Årskostnad maks AUP inkl. mva	Årskostnad RHF-AUP, inkl mva
Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab	Nivolumab 3mg/kg hver 3. uke Ipilimumab 1 mg/kg hver 6.- uke	1 647 982 NOK	
Nivolumab i kombinasjon med kjemoterapi	Nivolumab 480 mg hver 4. uke	871 838 NOK	
Pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi	Pembrolizumab 400 mg hver 6. uke	1 444 489 NOK	

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser i metodevurderingen. Sykehusinnkjøp har beregnet økningen i helseforetakenes legemiddelkostnader dersom aktuell metode blir besluttet innført. Beregningene tar utgangspunkt i at nye 15 pasienter tar i bruk behandlingen årlig, med en gjennomsnittlig behandlingstid på 1 år.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 12 millioner NOK
Avtalepris mottatt 05.06.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan behandlingen tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av nivolumab/ipilimumab (Opdivo/Yervoy) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Ingen beslutning identifisert.



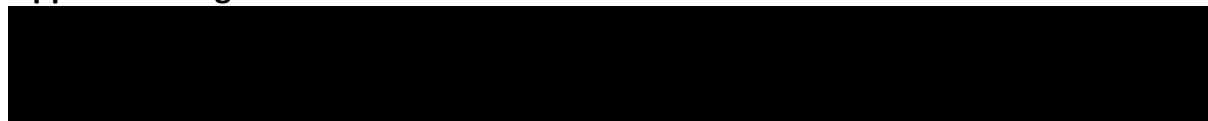
Skottland (SMC): Besluttet ikke innført, 11.09.2023¹.

«nivolumab (Opdivo®) is not recommended for use within NHSScotland (...) The holder of the marketing authorisation has not made a submission to SMC regarding this product in this indication. As a result we cannot recommend its use within NHSScotland.»

England (NICE/NHS): Metodevurdering suspendert, 06.12.2022².

«The company has informed NICE that it will not provide an evidence submission for this appraisal at this time. Therefore, we are suspending the appraisal while we consider the next steps.»

Oppsummering



Dersom kombinasjonsbehandling med nivolumab/ipilimumab blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan behandlingen tas i bruk ved aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

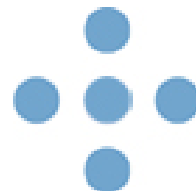
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	04.06.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	04.06.2024
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	05.06.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	13.06.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	10 dager, hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 8 dager.

¹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-non-submission-smc2620/>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10841>



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 089 – 2024 ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner

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_120 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Pembrolizumab (Keytruda) innføres som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner
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 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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_120 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner

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 pembrolizumab (Keytruda) innføres som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner

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 et allerede innført legemiddel i Nye metoder.

DMP har gjennomført en metodevurdering, vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser.

DMP har vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen og har i tillegg utført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen.

Det er per i dag ikke innført noen form for adjuvant behandling for denne pasientgruppen og dagens standardbehandling er observasjon for å kunne fange opp eventuelle tilbakefall tidlig.

Det er her 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](#)

Sammendrag

Metode

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

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2021_120: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved nå Direktoratet for medisinske produkter (DMP) for pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom.
Legemiddelfirma	MSD (Norge) AS
Preparat	Keytruda
Virkestoff	Pembrolizumab
ATC-kode	L01FF02
Aktuell indikasjon	Pembrolizumab som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.
Virkningsmekanisme	Antistoff som binder programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, og ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, forsterkes T-celleresponsen (inkludert anti-tumorresponsen).
Dosering	Anbefalt dose er 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandlingen fortsettes frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet i inntil ett år.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY analyse Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	Effektdata fra siste datakutt (september 2023) som muliggjorde en kostnad-nytte vurdering ble ettersendt av MSD i november 2023. DMP fikk først begynt saksbehandling av ID2021_120 innenfor rammene av en metodevurdering med helseøkonomisk analyse etter dette.

Sykdom

Adjuvant behandling av nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner	
Om sykdommen	Nyrecellekarsinom (RCC), eller nyrekreft rammer oftere menn enn kvinner, og median alder ved diagnose er 67 år. Nyrekreft utvikler seg vanligvis langsomt og prognosen er ofte god. Sykdommen behandles først og fremst kirurgisk, hvor man fjerner hele eller deler av nyren (nefrektomi). Om lag 20 % av pasientene får imidlertid tilbakefall, oftest i form av fjernspredning der prognosen er betydelig dårligere.
Pasientgrunnlag i Norge	Det er nyrekreftpasienter med medium og høy risiko for tilbakefall etter nefrektomi som er aktuelle for denne metodevurderingen. Registerdata viser at det er om lag 750 nyrekreftpasienter som gjennomgår nefrektomi årlig ved norske sykehus. Medisinske fagekspertene har spilt inn at om lag halvparten av pasientene vil tilhøre risikogruppen med intermedieær til høy risiko for tilbakefall. DMP estimerer at opp til 300 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab årlig i norsk klinisk praksis.
Behandling i norsk klinisk praksis	Det er per i dag ikke innført noen form for adjuvant behandling for denne pasientgruppen og dagens standardbehandling er observasjon for å kunne fange opp eventuelle tilbakefall tidlig.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner.
Intervensjon	Pembrolizumab, 200 mg hver tredje uke
Komparator	Observasjon (placebo, 200 mg hver tredje uke i KEYNOTE-564)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	KEYNOTE- 564, fase 3 randomisert kontrollert studie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont i modellen	Livstid

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra MSD og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. 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.

	Pembrolizumab	Observasjon	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 630 571	908 178	722 392
Totale QALYs	10,41	9,52	0,89
Totale leveår	12,33	11,36	0,98
Merkostnad per vunnet QALY	813 108		
Merkostnad per vunnet leveår	739 626		

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av pembrolizumab sammenlignet med observasjon (placebo) for pasienter med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner er dokumentert i KEYNOTE-564 studien. KEYNOTE-564 er en randomisert, dobbelt-blindet, placebokontrollert fase 3-studien som inkluderte 994 pasienter. DMP vurderer at observasjon er riktig komparator.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles adjuvant med pembrolizumab i gjennomsnitt får 0,89 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som kun observeres etter nefrektomi. Resultater fra KEYNOTE-564 viser at pembrolizumab hindrer tilbakefall for om lag 1 av 10 pasienter og så langt antyder data fra studien at disse pasientene kan være kurert. Det er imidlertid usikkerhet i estimert nyttegevinst over tid ved bruk av adjuvant pembrolizumab til aktuell pasientpopulasjon grunnet umodne data på totaloverlevelse fra den kliniske studien og modellering av effekt over et livstidsperspektiv i den helseøkonomiske analysen. Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer kun data fra forrige datakutt (juni 2021). DMP har bedt MSD levere en oppdatert modell med data fra nyeste datakutt, noe MSD ikke har ønsket å levere da de mente dette ville forsinke vurderingen unødvendig. DMP har derfor, basert på publiserte aggregerte KM-data for DFS og OS fra nyeste datakutt, selv digitalisert og framskrevet KM kurvene for å validere framskrivninger av overlevelse i innsendt modell. Å ikke benytte data fra det nyeste datakuttet direkte inn i modellen øker usikkerheten rundt modellert overlevelse.

Sikkerhetsprofilen til pembrolizumab er kjent og bivirkninger er generelt håndterbare. Noen immunmedierte bivirkninger kan imidlertid være alvorlige og langvarige. I KEYNOTE-564 var det 18,6 % av pasientene i pembrolizumab-armen som opplevde alvorlige bivirkninger (grad 3+) mot 1,2 % i kontrollarmen. Alvorlige immunmedierte bivirkninger oppsto hos 9 % av pasientene i pembrolizumab-armen mot 0,6 % i kontrollarmen, hvorav nesten alle krevde høydose systemisk behandling med kortikosteroider.

Keynote-564 er den første studien som viser en signifikant effekt på overlevelse og de medisinske fagekspertene DMP har konsultert fremhever at dette er en potensielt kurativ behandling for noen av pasientene.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med pembrolizumab er om lag 74 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med sykdomshåndtering, administrasjon av legemidler, håndtering av bivirkninger og kostnader i livets slutfase. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med pembrolizumab er ca. 1 630 000 per pasient (diskontert). Dette er omtrent 722 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med observasjon.

DMP har estimert at merkostnad for pembrolizumab sammenliknet med observasjon basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

813 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
740 000 NOK per vunnet leveår

Medisinske fagekspertene har gitt innspill om at innføring av adjuvant pembrolizumab kan medføre økning i ressursbruk hos spesialister i onkologi. Det var imidlertid litt ulik tilbakemelding fra fagekspertene, som har estimert alt fra ingen økning i ressursbruk (kun en overføring fra urolog til onkolog) til en økning på om lag 14 spesialistbesøk per pasient. DMP har belyst dette i en scenarioanalyse, ved å legge til kostnad for 14 onkologbesøk i pembrolizumab-armen økte IKER med omtrent 30 000 NOK (fra 813 108 til 842 749 NOK).

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall for denne populasjonen som ikke mottar adjuvant behandling har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 3 - 6 QALYs. Gjennomsnittlig alder ved diagnose for nyrekreftpasienter i Norge er 67 år, noe som tilsvarer en APT på 3 QALYs. Medisinske fagekspertene har imidlertid spilt inn at de eldste pasientene, grunnet almenntilstand, ikke vil være aktuelle for adjuvant behandling. De vurderer derfor at gjennomsnittsalderen fra KEYNOTE-564 studien på 59 år kan være representativt for aktuelle norske pasienter, noe som tilsvarer en APT på 6 QALYs.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk adjuvant pembrolizumab ved behandling av RCC med risiko for tilbakefall vil være opp til 312 millioner NOK per år i det femte budsjettåret basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

KEYNOTE-564 er i utgangspunktet godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Pembrolizumab er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie. Medisinske fagekspertene vurderer at pasientene i KEYNOTE-564 er representative for aktuelle norske pasienter. Det finnes relativt modne data for sykdomsfri overlevelse fra studien, men data for totaloverlevelse er umodne og sykdomsfri overlevelse er ikke et validert surrogat for totaloverlevelse. I innsendt analyse er overlevelse ikke modellert direkte basert på data fra studien, men predikert overlevelse er i stedet en funksjon av alle overgangssannsynligheter i modellen. Dette gir høy usikkerhet i estimatene for totaloverlevelse. På grunn av umodne data vil modellering av overlevelse direkte også gi relativt usikre estimater. Ved siste datakutt fra september 2023 (ikke inkludert i innsendt analyse) er kun 141/994 (14 %) hendelser observert, innsendt analyse benytter data fra juni 2021 der kun 66/994 (7 %) hendelser var observert.

Relativ effekt mellom adjuvant pembrolizumab og ingen behandling (observasjon) i et livstidsperspektiv er usikker, og valg av framskrivningskurve for sykdomsfri overlevelse samt valg av studier å se til for å estimere effekt av etterfølgende behandling, har stor innvirkning på resultatet i modellen.

For pasienter i kontrollarmen i KEYNOTE-564 er behandling ved tilbakefall ikke helt i samsvar med standardbehandling i norsk klinisk praksis. Av pasientene som mottok systemisk behandling ved tilbakefall var det 70 % som mottok en PD-(L)1-hemmer. Medisinske fagekspertene har spilt inn at 90 % av pasientene som får tilbakefall mottar slik behandling i norsk klinisk praksis i dag. DMP vurderer derfor at overlevelsen for observasjons-armen i KEYNOTE-564 kan være noe lavere enn det som er å forvente for en tilsvarende pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. I hvilken grad dette har en innvirkning på overlevelsesgevinsten i studien er vanskelig å vurdere, da også pasientene i intervensjonsarmen ved tilbakefall ikke fikk tilsvarende behandling som forventet systemisk behandling i norsk klinisk praksis ifølge medisinske fagekspertene. Fagekspertene estimerer at 65 % av pasientene som får adjuvant behandling med pembrolizumab vil få behandling med en PD-(L)1-hemmer ved tilbakefall, mens det kun var 41 % av pasientene pembrolizumab-armen i KEYNOTE-564 som fikk dette. Der det er vist at tillegg av en PD-(L)1-

hemmer ved etterfølgende behandling i observasjons-armen vil ha en signifikant effekt på overlevelse, er det usikkert hvilken effekt re-behandling med en PD-(L)1-hemmer ved tilbakefall etter adjuvant behandling med pembrolizumab vil ha. Det er derfor usikkert i hvor stor grad effektforskjellene som rapporteres i studien vil overføres til pasienter i norsk klinisk praksis.

Ved høy usikkerhet i estimater for nytte over tid er det vanlig å blant annet se til eksterne studier for å underbygge effekten av den relevante metoden. Tre studier; IMmotion010 (atezolizumab), Checkmate-914 (nivolumab + ipilimumab) og PROSPER (nivolumab), som alle dokumenterte adjuvant behandling med PD-(L)1-hemmere for RCC, viste ingen signifikant effekt på sykdomsfri overlevelse eller totaloverlevelse. Det er derfor en inkonsistens i effektresultater rapportert i KEYNOTE -564 sammenliknet med liknende studier med andre sjekkpunkthemmere, med samme virkningsmekanisme som pembrolizumab. Det er ikke kjent hva som er årsaken til de sprikende resultatene, om det ligger i seleksjon av pasienter, ulikheter ved legemidlene eller behandlingsprotokollen i de respektive studiene.

Pristilbud

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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom pembrolizumab (Keytruda) blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att Keytruda bör användas vid adjuvant behandling av vuxna med njurcellscancer vid ökad risk för recidiv efter nefrektomi eller efter nefrektomi och reseksjon av metastaserande lesioner (28.03.2022)
- Danmark: Gjeldende anbefaling (revurdering 19.06.2024): Medicinrådet anbefaler pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi (fjernelse af nyre). Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald af sygdommen efter operation for at forlænge overlevelsen. Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab nedsætter risikoen for sygdomstilbagefald og øger overlevelsen hos en lille andel af patienterne i forhold til nuværende praksis, der består af kontrolbesøg. Behandling med pembrolizumab er dog forbundet med betydelige bivirkninger, som kan være langvarige og behandlingskrævende. Behandlingen er dyrere end nuværende praksis, men Medicinrådet vurderer, at omkostningerne er rimelige i forhold til den dokumenterede effect.
- Skottland (SMC): Pembrolizumab (Keytruda) is accepted for use within NHSScotland as monotherapy for the adjuvant treatment of adults with renal cell carcinoma (RCC) at increased risk of recurrence following nephrectomy or following nephrectomy and resection of metastatic lesions³ (10.10.2022).
- England (NICE/NHS): Pembrolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the adjuvant treatment of renal cell carcinoma at increased risk of recurrence after nephrectomy, with or without metastatic lesion resection, in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement (19.10.2022).

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Innspill fra [firma](#) publisert 16.02.2023
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
5. Lenke til [metodevurderingen](#)

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

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



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 Trude Basso

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

Oslo, 05.08.2024

Sak til beslutning: ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som adjuvant behandling etter kirurgi hos voksne med nyrecellekarsinom.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen fra Direktoratet for medisinske produkter og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 30.07.2024 klarert metoden kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver



Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

ID2021_120 Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.09.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.10.2021 oppdatert 13.02.2023 (forenkling)
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	13.08.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for pembrolizumab (indikasjonsutvidelse)	24-01-2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-10-2021
Dokumentasjon mottatt hos DMP	13-11-2023
Saken tildelt saksutredere	13-11-2023
Medisinske fagekspert involvert i saken fra og med	31-08-2023
Rapport ferdigstilt	28-06-2024
Total tid hos DMP ¹	228 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	78 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	150 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fagekspert	0 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere(e)	0 dager
Kommentar: DMP mottok 05-07-2022 dokumentasjon til metodevurdering. På dette tidspunktet forelå ingen signifikant overlevelsesgevinst fra den pivotale studien og det kliniske fagmiljøet vurderte at det ikke forelå nok dokumentasjon til å støtte en innføring av metoden i klinisk praksis. Oppdaterte data fra MSD ble ettersendt 13-11-2023 og først da vurderte DMP innsendt dokumentasjon som fullstendig mht. å underbygge en kostnads-nytte vurdering og begynte saksbehandling.	

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	13.06.2024	Endelig rapport fra DMP mottatt: 28.06.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.06.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.06.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	01.07.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	19 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 8 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 1. juli 2024

ID2021_120: Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 28.06.2024 samt godkjent SPC for Keytruda. DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med pembrolizumab er sammenlignet med observasjon (placebo) for pasienter med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi. Det er per i dag ikke innført noen form for adjuvant behandling for denne pasientgruppen og dagens standardbehandling er observasjon for å kunne fange opp eventuelle tilbakefall tidlig.

DMP estimerer at opp til 300 pasienter vil være aktuelle for adjuvant behandling med pembrolizumab årlig i norsk klinisk praksis.

DMP har beregnet at nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall for denne populasjonen som ikke mottar adjuvant behandling har et absolutt prognosetap (APT) på 3-6 QALYs. Medisinske fagekspertene har spilt inn til DMP at de vurderer at gjennomsnittsalderen fra KEYNOTE-564 studien på 59 år kan være representativt for aktuelle norske pasienter, noe som tilsvarer en APT på 6 QALYs.

Godkjent indikasjon:

Keytruda som monoterapi er indisert til adjuvant behandling av voksne med nyrecellekarsinom med økt risiko for tilbakefall etter nefrektomi, eller etter nefrektomi og reseksjon av metastatiske lesjoner

Dosering: Anbefalt dose av Keytruda hos voksne er enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som intravenøs infusjon over 30 minutter. Ved adjuvant behandling av RCC skal Keytruda gis inntil tilbakefall, uakseptabel toksisitet eller i en periode på opptil 1 år.



Pristilbud

MSD har 21.06.2024 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
585359	Keytruda inf.kons., 100 mg, 1 hgl	41 553,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 1 444 489 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 200 mg hver 3. uke i henhold til SPC.

Månedskostnaden for Keytruda er [REDACTED] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for pembrolizumab sammenlignet med observasjon (placebo) som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	813 108 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 21.06.2024 uten mva.	[REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

DMP har estimert budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk adjuvant pembrolizumab ved behandling av RCC med risiko for tilbakefall. I det femte budsjettåret blir dette:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	312 millioner NOK
Avtalepris mottatt 21.06.2024 inkl. mva.	[REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom pembrolizumab blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda) i andre land

Sverige: NT-rådets rekommendation till regionerna är att Keytruda bör användas vid adjuvant behandling av vuxna med njurcellscancer vid ökad risk för recidiv efter nefrektomi eller efter nefrektomi och reseksjon av metastaserande lesioner¹ (28.03.2022)

Danmark: Gjeldende anbefaling (revurdering 19.06.2024): Medicinrådet anbefaler pembrolizumab til adjuverende behandling af patienter med nyrekræft med øget risiko for tilbagefald efter nefrektomi (fjernelse af nyre). Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for tilbagefald af sygdommen efter operation for at forlænge overlevelsen.

¹ <https://samverkanlakemedel.se/download/18.25cdd0fd18e65a1a5d0241e9/1648640594485/Keytruda-adjuvant-vid-njurcancer-220328.pdf>



Medicinrådet vurderer, at pembrolizumab nedsætter risikoen for sygdomstilbakefald og øger overlevelsen hos en lille andel af patienterne i forhold til nuværende praksis, der består af kontrolbesøg. Behandling med pembrolizumab er dog forbundet med betydelige bivirkninger, som kan være langvarige og behandlingskrævende.

Behandlingen er dyrere end nuværende praksis, men Medicinrådet vurderer, at omkostningerne er rimelige i forhold til den dokumenterede effekt²

Skottland (SMC): Pembrolizumab (Keytruda) is accepted for use within NHSScotland as monotherapy for the adjuvant treatment of adults with renal cell carcinoma (RCC) at increased risk of recurrence following nephrectomy, or following nephrectomy and resection of metastatic lesions³ (10.10.202).

England (NICE/NHS): Pembrolizumab is recommended, within its marketing authorisation, as an option for the adjuvant treatment of renal cell carcinoma at increased risk of recurrence after nephrectomy, with or without metastatic lesion resection, in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement⁴ (19.10.2022).

Oppsummering

DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Med tilbudt pris er kostnaden per QALY om lag [REDACTED] [REDACTED]. Dersom pembrolizumab blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

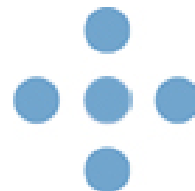
Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	13.06.2024	Endelig rapport fra DMP mottatt: 28.06.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	17.06.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.06.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	01.07.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	19 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og hvorav 8 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-nyrekraeft-adjuverende-behandling-revurdering>

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-rcc-full-smc2479/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta830/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 090 – 2024 ID2024_031 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2024_031 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Nivolumab (Opdivo) innføres i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter.
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 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_031 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter.

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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

ID2024_031 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter

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 nivolumab (Opdivo) innføres i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde for et legemiddel 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. BMS, leverandør av nivolumab (Opdivo), har meldt inn legemiddelet i ordningen 19.12.2023. Det vises til anmodning om vurdering av legemiddel fra BMS, publisert 16.04.2024.

Bestillerforum ga 27.05.2024 oppdrag om kun prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen. Metodenavnet for ID2024_031 er oppdatert med godkjent indikasjonstekst.

Nivolumab er tidligere innført til en rekke indikasjoner, blant annet følgende indikasjoner ved behandling av urotelialt karsinom:

- [ID2016_095](#) Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

- [ID2021_081](#) Muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon.

Avelumab (Bavencio) er tidligere innført til bruk ved urotelialt karsinom:

- [ID2020_083](#) Monoterapi til førstelinje vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

Atezolizumab (Tecentriq) er innført for følgende pasientgrupper med urotelialt karsinom:

- [ID2016_046](#) Til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.
- [ID2021_034](#) 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 $\geq 5\%$.

Pembrolizumab (Keytruda) er innført til urotelialt karsinom:

- [ID2017_060](#) Til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Aktuell godkjent indikasjon

Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin er indisert til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter.

Dosering

Førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom.

Den anbefalte dosen er 360 mg nivolumab (Opdivo) administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin hver 3. uke i opptil 6 sykluser, etterfulgt av nivolumab som monoterapi administrert intravenøst enten 240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 30 minutter.

Behandling med nivolumab (Opdivo) er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder fra første dose, alt etter hva som inntreffer først. De relevante kliniske studiene er beskrevet i godkjent preparatomtale fra side 94.

Det henvises til godkjent [preparatomtale](#) for *nivolumab (Opdivo)*.

Pristilbud

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

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab (Opdivo) 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. Behandling med nivolumab (Opdivo) anbefales fram til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller maksimalt 2 år. Median progresjonsfri overlevelse i studien CA209901 var om lag 8 måneder. Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden.

Leverandør anslår i anmodningen at om lag 50 % av 250 førstelinje pasienter med avansert eller metastatisk urotelialt karsinom er aktuelle for cisplatinholdig kjemoterapi. Dersom 125 pasienter blir behandlet med nivolumab (Opdivo) ved aktuell indikasjon innebærer dette årlige legemiddelutgifter på om lag [REDACTED] RHF-AUP med utgangspunkt i 12 mnd behandlingsvarighet. Det er ikke beregnet fratrekk for tilsvarende mindre bruk av avelumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling etter platinumbasert kjemoterapi.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab (Opdivo) blir besluttet innført av Beslutningsforum, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen informasjon tilgjengelig.
- Danmark: Pågående prosess. Medicinrådet venter på søknad per 15.04.2024.
- Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.
- England (NICE/NHS): Ingen informasjon tilgjengelig.

Vedlegg og lenker:

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

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, 12.06.2024

Sak til beslutning: ID2024_031: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2024_031: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 12.06.2024 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

ID2024_031 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.04.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.05.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	12.06.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

Sykehusinnkjøps logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 27.05.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.05.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	30.05.2024	
Aktuell indikasjon godkjent	23.05.2024	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	31.05.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	5 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	

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: 31. mai 2024

ID2024_031: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter

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.

BMS, leverandør av nivolumab, har meldt inn legemiddelet i ordningen 19.12.2023. Det vises deretter til anmodning om vurdering av legemiddel fra BMS¹, publisert 16.04.2024.

Bestillerforum ga 27.05.2024 oppdrag om kun prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen. Metodenavnet for ID2024_031 er oppdatert med godkjent indikasjonstekst.

Godkjent indikasjon²:

OPDIVO i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin er indisert til førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne pasienter.

Godkjent dosering²:

Førstelinjehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom

Den anbefalte dosen er 360 mg nivolumab administrert intravenøst over 30 minutter i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin hver 3. uke i opptil 6 sykluser, etterfulgt av nivolumab som monoterapi administrert intravenøst enten 240 mg hver 2. uke over 30 minutter eller 480 mg hver 4. uke over 30

¹ https://www.nyemetoder.no/49756c/contentassets/186b9630dcd54a21bb4e6d7a8d20ef46/id2024_031-opdivo-i-kombinasjon-med-gem-cis-kjemo-til-urotelialt-karsinom-anmodning.pdf

² Tilsendt norsk SPC, foreløpig ikke publisert



minutter. Behandling med nivolumab er anbefalt inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller i opptil 24 måneder fra første dose, alt etter hva som inntreffer først.

De relevante kliniske studiene er beskrevet i SPC fra side 94.

Nivolumab er tidligere innført til en rekke indikasjoner, blant annet følgende indikasjoner ved behandling av urotelialt karsinom:

ID2016_095: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

ID2021_081 Muskelinvasivt urotelialt karsinom (MIUC) med PD-L1 uttrykk $\geq 1\%$ med høy risiko for tilbakefall etter gjennomgått radikal reseksjon.

Avelumab (Bavencio) er tidligere innført til bruk ved urotelialt karsinom:

ID2020_083: Monoterapi til førstelinje vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

Atezolizumab (Tecentriq) er innført for følgende pasientgrupper med urotelialt karsinom:

ID2016_046: Til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

ID2021_034: 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 $\geq 5\%$.

Pembrolizumab (Keytruda) er innført til urotelialt karsinom

ID2017_060: Til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Pristilbud

BMS har 27.05.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
Opdivo	40 mg, 1 hetteglass	5 607,50 NOK	
Opdivo	100 mg, 1 hetteglass	13 957,40 NOK	
Opdivo	120 mg, 1 hetteglass	16 741,70 NOK	
Opdivo	240 mg, 1 hetteglass	33 447,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad (gjennomsnitt av to år) på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 872 068 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 360 mg i.v. hver 3. uke i 6 sykluser av 21 dager, deretter 480 mg i.v. hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Opdivo er [redacted] RHF-AUP.

Til orientering er årskostnadene til relevant kjemoterapi i kombinasjon med nivolumab (6 sykluser gemcitabin-cisplatin) [redacted] med avtalepriser.



Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av nivolumab 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. Behandling med nivolumab anbefales fram til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller maksimalt 2 år. Median progresjonsfri overlevelse i studien CA209901 var om lag 8 måneder³.

Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. Leverandør anslår i anmodningen at om lag 50% av 250 førstelinje pasienter med avansert eller metastatisk urotelialt karsinom er aktuelle for cisplatinholdig kjemoterapi.

Dersom 125 pasienter blir behandlet med nivolumab ved aktuell indikasjon innebærer dette årlige legemiddelutgifter på om lag ██████████ RHF-AUP med utgangspunkt i 12 mnd behandlingsvarighet. Det er ikke beregnet fratrukk for tilsvarende mindre bruk av avelumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling etter platinumbasert kjemoterapi.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab blir besluttet innført av Beslutningsforum, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) i andre land

Sverige: Ingen informasjon tilgjengelig.

Danmark: Pågående prosess. Medicinrådet venter på søknad⁴ per 15.04.2024.

Skottland (SMC): Ingen informasjon tilgjengelig.

England (NICE/NHS): Ingen informasjon tilgjengelig.

Oppsummering

Nivolumab inngår i ordningen for forenklet innføring av PD-(L)1 legemidler. BMS har tilbudt en pris som medfører at årskostnadene for den aktuelle metoden ligger innenfor det forhåndsbestemte pristaket fastsatt av Beslutningsforum. Dersom nivolumab i kombinasjon med gemcitabin-cisplatin til førstelinjebehandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk urotelialkrefte blir besluttet innført av Beslutningsforum, kan legemiddelet tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

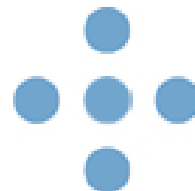
Christina Kvalheim
Fagrådgiver

³ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240523162779/anx_162779_en.pdf

⁴ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/nivolumab-opdivo-i-kombination-med-cisplatin-og-gemcitabin-urotomialt-karcinom>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 27.05.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.05.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	30.05.2024	
Aktuell indikasjon godkjent	23.05.2024	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	31.05.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	5 dager hvorav 4 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 091 – 2024 ID2022_127 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjehandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvis svulster har PD-L1- uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC

ID2022_151 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel til førstelinjehandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC

ID2022_152 Tislelizumab (Tevimbra) monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab

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_127, ID2022_151 og ID2022_152 Tislelizumab (Tevimbra) til tre indikasjoner ved lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

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. Tislelizumab (Tevimbra) innføres i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvis svulster har PD-L1-uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har:
 - lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
 - metastatisk NSCLC.

Tislelizumab (Tevimbra) innføres i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel til førstelinjebehandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

Tislelizumab (Tevimbra) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab.

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 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_127, ID2022_151 og ID2022_152 Tislelizumab (Tevimbra) til tre indikasjoner ved lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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_127 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvis svulster har PD-L1- uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

ID2022_151 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel til førstelinjebehandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

ID2022_152 Tislelizumab (Tevimbra) monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab.

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at:

Tislelizumab (Tevimbra) innføres i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvis svulster har PD-L1- uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

Tislelizumab (Tevimbra) innføres i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel til førstelinjebehandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

Tislelizumab (Tevimbra) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde for et legemiddel allerede innført i Nye metoder. 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. BeiGene, leverandør av tislelizumab, er registrert innmeldt i ordningen 23.02.2024. Bestillerforum endret 18.03.2024 oppdraget om metodevurdering for ID2022_127 til å kun omfatte prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen.

Tislelizumab (Tevimbra) er tidligere innført som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabelt, lokalavansert eller metastatisk øsofagealt plateepitelkarsinom etter tidligere platinabasert kjemoterapi (ID2022_126).

Det er tidligere innført andre PD-(L)1-legemidler for samme indikasjoner:

- ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%
- ID2018_043 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi kan innføres til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft uten plateepitelhistologi med PD-L1 uttrykk lavere enn 50%.
- ID2022_070 Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 ($i \geq 1$ % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har: o lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller o metastatisk NSCLC
- ID2021_008: Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 ($i \geq 50$ % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har: enten lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller metastatisk NSCLC
- ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi.
- ID2019_022 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.

- ID2014_041 Pembrolizumab (Keytruda) innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling.

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.

Aktuelle godkjente indikasjoner

Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinje behandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel NSCLC hvis svulster har PD-L1- uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel er indisert til førstelinje behandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

Tislelizumab (Tevimbra) som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALKpositiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab.

Dosering: Det henvises til godkjent [preparatomtale](#) for tislelizumab (Tevimbra).

Antall pasienter

Metodevarselet for tislelizumab angir at det diagnostiseres omtrent 3331 pasienter i året med lungekreft. Ca. 85% av disse har typen ikke småcellet lungekreft (NSCLC). Kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling er mulig for de pasienter der har stadium I-III sykdom. De fleste blir derimot diagnostisert i et senere sykdomsstadium hvor kurativ behandling ikke er et alternativ. Målsetningen for behandling er da livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Ikke-kurativ behandling består av strålebehandling og/eller medikamentell behandling. Av systemisk behandling kan pasientene vurderes for immunterapi, målrettet behandling (perorale medikamenter) eller kjemoterapi. Leverandøren estimerer at ca. 200-300 pasienter er aktuelle for 1. linje behandling og ca. 350 pasienter i 2. linje pr. år.

Om pristilbudet

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør BeiGene 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.

Årskostnaden er beregnet med dosering 200mg tislelizumab ved i.v. infusjon hver 3. uke i henhold til godkjent preparatomtale. Kostnad for eventuell kjemoterapi er ikke inkludert. Behandlingen fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Månedskostnaden er [REDACTED] med RHF-AUP

Kostnadseffektivitet

Det er ikke beregnet kostnadseffektivitet ved bruk av 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 de aktuelle indikasjonene. Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. Leverandør anslår at om lag 550-650 pasienter er aktuelle for behandlingen årlig. Dersom 650 pasienter blir behandlet med tislelizumab til disse indikasjonene, innebærer dette årlige legemiddelutgifter på om lag [REDACTED] med utgangspunkt i 12 mnd. behandlingsvarighet uten inklusjon av utgifter til kjemoterapi. Dette vil trolig ikke få nevneverdige budsjettkonsekvenser siden de fleste av disse pasientene allerede i dag tilbys behandling med et PD(L1)-legemiddel. [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom tislelizumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.08.2024, kan legemiddelet tas i bruk til aktuelle indikasjoner umiddelbart etter beslutning.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen informasjon
- Danmark: ingen informasjon
- Skottland (SMC): ingen informasjon
- England (NICE/NHS): 04.06.2024 awaiting development

Vedlegg og lenker:

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

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 Trude Basso

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

Oslo, 16.08.2024

Sak til beslutning: ID2022_127 Tislelizumab (Tevimbra) til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi i andre eller tredje linje.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_127 Tislelizumab (Tevimbra) til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi i andre eller tredje linje.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 16.08.2024 klarert at metoden kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

ID2022_127 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi som førstelinjehandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvis svulster har PD-L1- uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

ID2022_151 Tislelizumab (Tevimbra) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaxel eller nab-paklitaxel til førstelinjehandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radiokjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

ID2022_152 Tislelizumab (Tevimbra) monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALK-positiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.09.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.10.2022 oppdatert 18.03.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	12.08.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

Sykehusinnkjøp sin logg

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag endret i Bestillerforum: 18.03.20204
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.03.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	28.07.2024	
Aktuell indikasjon godkjent	08.07.2024	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	12.08.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	148 dager hvorav 133 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.	

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 12. august 2024

ID2022_127: Tislelizumab (Tevimbra) til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i førstelinje i kombinasjon med kjemoterapi eller som monoterapi i andre eller tredje linje

Bakgrunn

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

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

Bestillerforum endret 18.03.2024 oppdraget om metodevurdering for ID2022_127 til å kun omfatte prisnotat, i tråd med intensjonen i ordningen. Tislelizumab er tidligere innført til 2. linjebehandling for avansert spiserørskreft (ID2022_126).

Godkjent indikasjon¹:

Tevimbra i kombinasjon med pemetreksed og platinabasert kjemoterapi er indisert til førstelinje behandling av voksne pasienter som har ikke-plateepitel NSCLC hvis svulster har PD-L1- uttrykk på ≥ 50 % av tumorceller, med ingen EGFR- eller ALK-positiv mutasjon, og som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radio-kjemoterapi, eller*
- metastatisk NSCLC.*

Tevimbra i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel er indisert til førstelinje behandling av plateepitel NSCLC hos voksne som har:

¹ https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/tevimbra-epar-product-information_no.pdf



- lokalavansert NSCLC og ikke er kandidater for kirurgisk reseksjon eller platinabasert radio-kjemoterapi, eller
- metastatisk NSCLC.

Tevimbra som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinabasert terapi. Pasienter med EGFR-mutasjon eller ALKpositiv NSCLC bør også ha gjennomgått målrettet behandling før de behandles med tislelizumab.

Det er tidligere innført andre PD-(L)1-legemidler for samme indikasjoner:

- ID2018_125 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft for pasienter med PD-L1-uttrykk < 50%
- ID2018_043 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi kan innføres til førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft uten plateepitelhistologi med PD-L1 uttrykk lavere enn 50%.
- ID2022_070 Cemiplimab (Libtayo) i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 1 % tumorceller), uten EGFR-, ALK- eller ROS1-avvik, som har:
 - lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller
 - metastatisk NSCLC
- ID2021_008: Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har: enten lokalavansert NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemostråling, eller metastatisk NSCLC
- ID2019_051 Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av PD-L1 negativ ikke-småcellet lungekreft til pasienter med plateepitelkarsinom og som tidligere har mottatt kjemoterapi.
- ID2019_022 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.
- ID2014_041 Pembrolizumab (Keytruda) innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling.

Metodevarselet for tislelizumab² angir at det diagnostiseres omtrent 3331 pasienter i året med lungekreft. Ca. 85% av disse har typen ikke småcellet lungekreft (NSCLC). Kurativ behandling med kirurgi eller strålebehandling er mulig for de pasienter der har stadium I-III sykdom. De fleste blir derimot diagnostisert i et senere sykdomsstadium hvor kurativ behandling ikke er et alternativ. Målsetningen for behandling er da livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Ikke-kurativ behandling består av strålebehandling og/eller medikamentell behandling. Av systemisk behandling kan pasientene vurderes for immunterapi, målrettet behandling (perorale medikamenter) eller kjemoterapi.

Pasientantall: Leverandøren estimerer at ca. 200-300 pasienter er aktuelle for 1. linje behandling og ca. 350 pasienter i 2. linje pr. år.

² https://www.nyemetoder.no/4a6aac/siteassets/documents/forslag/id2022_127-tislelizumab-nsclc-metodevarsel.pdf



Pristilbud

BeiGene har 20.03.2024 bekreftet at følgende pris skal ligge til grunn for beslutning:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
401263	Tevimbra Inf.konsentrat 100 mg	25 027,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 870 011 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 200mg tislelizumab ved i.v. infusjon hver 3. uke i henhold til SPC. Kostnad for eventuell kjemoterapi er ikke inkludert. Behandlingen fortsettes inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Månedskostnaden for tislelizumab er [REDACTED] RHF-AUP.

Til orientering er kostnadene med avtalepriser for relevant kjemoterapi i kombinasjon med tislelizumab:

Kjemoterapi kombinasjon	Kostnad for kjemoterapi
4 sykluser karboplatin pluss 2 års pemetrexed	[REDACTED]
4 sykluser karboplatin og nab-paklitaxel	[REDACTED]
4 sykluser karboplatin og paklitaxel	[REDACTED]

Kostnadseffektivitet

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

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke beregnet budsjettkonsekvenser for innføring av aktuell indikasjon.

Det er usikkert hvor mange pasienter som kan være aktuelle for metoden. Leverandør anslår at om lag 550-650 pasienter er aktuelle for behandlingen årlig.

Dersom 650 pasienter blir behandlet med tislelizumab til disse indikasjonene, innebærer dette årlige legemiddelutgifter på om lag [REDACTED] med utgangspunkt i 12 mnd. behandlingsvarighet uten inklusjon av utgifter til kjemoterapi. Dette vil trolig ikke få nevneverdige budsjettkonsekvenser siden de fleste av disse pasientene allerede i dag tilbys behandling med et PD(L1)-legemiddel. [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom tislelizumab blir besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.08.2024, kan legemiddelet tas i bruk til aktuelle indikasjoner umiddelbart etter beslutning.

Informasjon om refusjon av Tislelizumab (Tevimbra) i andre land

Sverige: ingen informasjon

Danmark: ingen informasjon

Skottland (SMC): ingen informasjon



England (NICE/NHS): 04.06.2024 awaiting development³

Oppsummering

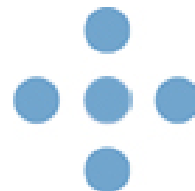
Tislelizumab inngår i ordningen for forenklet innføring av PD-(L)1 legemidler. BeiGene har tilbudt en pris som medfører at årskostnadene for de aktuelle indikasjoner ligger innenfor det forhåndsbestemte pristaket fastsatt av Beslutningsforum. Dersom tislelizumab blir besluttet innført til aktuelle indikasjoner på møte i Beslutningsforum 26.08.24, kan legemiddelet tas i bruk til aktuelle indikasjoner umiddelbart etter beslutning.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennem Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	n.a.	Oppdrag endret i Bestillerforum: 18.03.20204
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.03.2024	
Fullstendige opplysninger (pris og SPC) fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	28.07.2024	
Aktuell indikasjon godkjent	08.07.2024	Kommisjonsvedtak
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	12.08.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	148 dager hvorav 133 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.	

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11101>



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 092 – 2024 ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) - 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 ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) - 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. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) innføres til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
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 01.10.2024.

Oslo 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) - ny pris.

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) - 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 brexucabtagene autoleucel (Tecartus) innføres til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2024.

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 et nytt pristilbud for et nytt legemiddel i nye metoder. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget.

Bestillerforum for nye metoder bestilte 25.10.2021 en hurtig metodevurdering med en kostnadnytte vurdering (løp C) for ID2021_115 brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær (r/r) akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (ALL).

Tidligere beslutning i Beslutningsforum 22.04.2024

1. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) innføres ikke til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
2. Det er ikke tilbudt en pris som er rimelig i forhold til dokumentert nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sykehusinnkjøp utarbeidet i etterkant av ny prisforhandling et oppdatert prisnotat datert 16.5.2024.

Dette pristilbudet fra Gilead ble vurdert av de regionale fagdirektørene, og det vises til følgende beslutning fra de regionale fagdirektørene datert 05.06.2024:

1. Prisnotat datert 16.05.2024 sendes ikke til Beslutningsforum.
2. Betingelsene i pristilbudet aksepteres ikke.
3. Saken sendes tilbake til Sykehusinnkjøp som bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sykehusinnkjøp har nå utarbeidet et nytt prisnotat på bakgrunn av et ytterligere oppdatert tilbud fra Gilead, med endrete betingelser knyttet til pristilbudet.

Vurderinger i Bestillerforum

Bestillerforum bestilte opprinnelig en kostnad-nytte-vurdering for brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med residivert eller refraktær (r/r) akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (ALL). I et innspill fra firma I et innspill fra firma ble det ytret et ønske om å gjøre om gjeldende bestilling til en forenklet metodevurdering (Løp D) basert på et usikkert og lavt pasientantall og at en enarmet studie ligger til grunn for markedsføringstillatelsen.

Bestillerforum valgte i sin vurdering å opprettholde opprinnelig bestilling. Gilead har likevel valgt å ikke levere dokumentasjonspakke i henhold til bestilling. Innsendt dokumentasjon er ikke tilpasset norske forhold og inneholder heller ikke en helseøkonomisk modell. Basert på dokumentasjonsgrunnlaget fra Gilead vil det ikke være mulig å etablere en IKER for denne metoden. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead, publisert rapport fra EMA (EPAR) samt innspill fra medisinske fageksperter om plassering av metoden i behandlingsalgoritmen, overførbarheten av studiedata til norsk klinisk praksis inkludert den kliniske nytten av metoden.

En annen kimær antigenreseptor (CAR)-T-cellebehandling (Kymriah) er metodevurdert [ID2017_093](#) og innført hos barn og voksne opp til 25 år i tilsvarende indikasjon.

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

Leukemi kjennetegnes ved en ukontrollert vekst av hvite blodceller i beinmargen som utkonkurrerer friske blodceller. Leukemier kan utvikle seg fra både B- og T-celler, hvor B-celle leukemi er vanligst. Akutt lymfatisk leukemi (ALL) kjennetegnes av tilstander med mer enn 25 % lymfoblaster i beinmargen (WHO klassifisering). ALL kan oppstå i alle aldre, men har en insidenstopp hos små barn før insidensen igjen øker hos voksne over 60 år. Median alder for diagnositidspunkt hos pasienter over 18 år var i 2016 46,5 år.

ALL kan deles inn i tre hovedgrupper:

- Philadelphiakromosom (Ph) positiv
- Ph negativ og
- Burkitt lymfom/leukemi.

Sistnevnte utgår fra modne B-lymfocytter og er ikke relevant for denne metoden. Ph-positiv ALL utgjør 20-25 % av alle tilfellene hos voksne under 60 år, og er assosiert med dårligere prognose sammenlignet med Ph-negativ sykdom. Det er ikke satt et eget mål for 5-års relativ overlevelse ved ALL, men tall fra 2022 viser en overlevelse på 57 % for norske pasienter i alderen 18-90 år. For aldersgruppen 16-45 år med Ph negativ ALL har NOPHO 2008 protokollen vist gode resultater med 70 %-75 % 5 års overlevelse.

Alvorlighet og prognosetap

DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. Residivert eller refraktær (r/r) ALL er en svært alvorlig sykdom.

For Kymriah som er innført til barn og voksne under 25 år i tilsvarende indikasjon, ble det beregnet et absolutt prognosetap på 51 QALY. Alder påvirker alvorlighet og det vil derfor være lavere alvorlighet for pasientpopulasjonen omfattet av indikasjonen for brexucabtagene autoleucel (Tecartus). I en tidligere metodevurdering av inotuzumab ozogamicin til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær ALL har DMP beregnet et absolutt prognosetap på ca. 28 QALY. Populasjonen er representativ for pasienter som ansees som kandidater for allogen stamcellebehandling (SCT) i norsk klinisk praksis. Denne APT'en er ikke nødvendigvis overførbart til studiepopulasjonene i primærstudien av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne med r/r ALL siden pasientkarakteristikker kan være noe ulike i de to populasjonene, men kan trolig indikere i hvilket område alvorligheten ligger i den aktuelle metoden.

Pasientgrunnlag i Norge

I 2022 ble det registrert 1302 nye tilfeller av leukemi i Norge, av disse var det 35 tilfeller av ALL i pasienter over 18 år.

Det finnes ikke norske registerdata for insidens av r/r ALL, men i to tidligere metodevurderinger i lignende indikasjoner ble det anslått at omtrent 7-10 pasienter årlig var aktuelle for behandling. Firma har ikke levert anslag for aktuelle pasienter i Norge i innsendt dokumentasjon, men i et innspill til Bestillerforum for nye metoder ble det presentert et anslag på 4-8 pasienter årlig. Dette anslaget anses som rimelig av to medisinske fageksperter.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger [nasjonale retningslinjer for behandling av maligne blodsykdommer](#), sist oppdatert desember 2023. Anbefalt behandling for ALL avhenger av undergruppe og alder, og ulike protokoller som involverer flere ulike kjemoterapiregimer beskrives i de nasjonale retningslinjene. Pasienter med Ph-negativ ALL mellom 18-45 år blir behandlet etter ALLTogether studien, og med NOPHO-protokollen ved alder 46-65 år. Stamcelletransplantasjon etter første remisjon anbefales etter gitte kriterier. Pasienter med Ph-positiv ALL under 65 år behandles med HyperCVAD (kjemoterapiregime) i kombinasjon med en tyrosinkinase hemmer. Pasienter > 65 år blir behandlet etter Norsk eldreprotokoll.

Pasienter med r/r ALL er avhengig av ny remisjon og allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) for kurasjon. Behandling kan bestå av kjemoterapi, ABC-blokkene (intensivt kjemoterapiregime hvor pasientene behandles med tre påfølgende «blokker») som er aktuelle ved residiv for pasienter under 65 år, eller blinatumomab som er aktuell som bro til allogen stamcelletransplantasjon (allo-SCT) ved manglende respons på kjemoterapi. Blinatumomab er ikke innført og kan unntaksvis brukes etter godkjenning av fagdirektør. Inotuzumab er innført som bro til allo-SCT og er først og fremst aktuelt ved resistens på blinatumomab.

For pasienter som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon er behandlingen palliativ.

Til pasienter under 25 år som får residiv etter SCT, 2. gangs residiv eller senere uten allo-SCT eller primær refraktær sykdom anbefales CAR-T behandling med Kymriah for pasienter med CD 19 positiv sykdom.

Plassering av brexucabtagene autoleucel (Tecartus)

Medisinske fagekspertter har spilt inn at i norsk klinisk praksis vil brexucabtagene autoleucel (Tecartus) kun være aktuelt som livsforlengende eller bro til allo-SCT til pasienter som har prøvd alt annet inkludert blokker (kjemoterapi), blinatumomab og inotuzumab.

Behandling med aktuelt legemiddel

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) er en CAR-T-celleterapi, en ressurskrevende og kompleks behandling som har mange steg. En oversikt over behandlingen er presentert i tabellen under.

Tabell 1. Oversikt over behandlingen med brexucabtagene autoleucel (Tecartus)

Når	Hva skjer	Hvorfor
Omtrent 4 uker før infusjon med brexucabtagene autoleucel (Tecartus).	Det hentes ut blod fra pasienten og de hvite blodcellene separeres ut fra blodet og høstes (leukafarese) for å sendes til produksjonssenteret.	Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) lages ved å genmodifisere pasientens egne hvite blodceller.
Mellom 1-3 uker før infusjon.	Standardbehandling for ALL gis etter behov («bridging therapy», sk. «overgangsbehandling»).	Prosessen med å lage brexucabtagene autoleucel (Tecartus) tar omtrent 4 uker. I denne tiden kan man gi annen behandling av sykdommen, slik at den ikke forverres.
Omtrent en 3-5 dager før infusjon.	En behandling som kalles et «lymfodepleterende regime» gis i 3 dager. Intravenøs behandling med fludarabin og syklofosamid er den anbefalte behandlingen.	Behandlingen reduserer antallet hvite blodceller i blodet, slik at de genmodifiserte hvite blodcellene i brexucabtagene autoleucel (Tecartus) kan øke i antall når de returneres til kroppen.
Omtrent 1 time før infusjon.	500-1000 mg paracetamol eller 12,5-25 mg difenhydramin (antihistamin) kan gis.	For å forhindre akutte infusjons/allergiske reaksjoner.
Start av infusjon med brexucabtagene autoleucel (Tecartus).	Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) gis som et drypp (infusjon) i blodåren. Dette vil finne sted på sykehus og vil ta mindre enn 30 minutter. Behandlingen skal kun gis én gang.	Tilføre kroppen CAR-T celler som vil finne og spesifikt binde til kreftcellene. Når CAR-T cellene binder til kreftcellene vil de aktiveres, øke i antall og angripe nye kreftcellene.
Etter behandling med brexucabtagene autoleucel (Tecartus).	Pasienter skal overvåkes daglig de første 10 dagene etter brexucabtagene autoleucel (Tecartus)-infusjon for tegn og symptomer på CRS, nevrologiske hendelser og andre toksisiteter ved et kvalifisert behandlingssted. Etter de første 10 dagene skal pasienten overvåkes i henhold til legens vurdering. Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjon.	For at legen skal kunne sjekke om behandlingen fungerer og behandle eventuelle bivirkninger. Ved alvorlige bivirkninger må pasienten legges inn på sykehuset til bivirkningene er under kontroll og det er trygt å reise hjem.

Aktuell indikasjon

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursør akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

Andre indikasjoner

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktær mantelcellelymfom (MCL) etter to eller flere runder med systemisk behandling inkludert en Brutons tyrosinkinase-hemmer (BTK-hemmer). ID2020_063. Metodevurdering pågår.

Virkningsmekanisme

Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) tilvirkes til hver enkelt pasient. Pasientens egne T-celler modifiseres til CAR T-celler ved å sette inn et gen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som er laget for å kjenne igjen CD19. CD19 er et protein som er uttrykt på overflaten til B-celler.

Når CAR T-cellene gjenkjenner CD19 på B-cellene vil de aktiveres, proliferere og drepe B-cellene ved T-cellemediert cytotoxiskitet og sekresjon av inflammatoriske cytokiner.

Dosering

Et lymfodepleterende kjemoterapiregime med syklofosamid 500 mg/m² og fludarabin 30 mg/m² må administreres før infusjon av brexucabtagene autoleucel (Tecartus). Anbefalt er dag 5, 4 og 3 før infusjon av brexucabtagene autoleucel (Tecartus). Behandlingen består av én enkeltdose til infusjon som inneholder en dispersjon til infusjon av CAR-positive levedyktige T-celler i én beholder. Måldosen er 2 × 10⁶ CAR-positive levedyktige T-celler per kg kroppsvekt (1 × 10⁶ – 2 × 10⁶ celler/kg), med maksimal dose på 2 × 10⁸ CAR T-celler.

Bivirkninger

De mest signifikante og hyppigst forekommende bivirkningene i studien som ligger til grunn for MT (ZUMA-3) var cytokinfrigjøringsyndrom (91 %), encefalopati (57 %) og infeksjoner (41 %). Alvorlige bivirkninger forekom hos 70 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderte cytokinfrigjøringsyndrom (25 %), infeksjoner (22 %) og encefalopati (21 %). Bivirkninger av grad 3 eller høyere ble rapportert hos 76 % av pasientene. De vanligste ikke hematologiske bivirkningene av grad 3 eller høyere inkluderte infeksjoner (27 %), cytokinfrigjøringsyndrom (25 %) og encefalopati (22 %).

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for brexucabtagene autoleucel (Tecartus).

Effektdokumentasjon

Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er ZUMA-3, en åpen, enkeltarmet fase 2-studie.

- **Primærendepunkt:** Generell komplett remisjonsrate (OCR; fullstendig remisjon [CR] + fullstendig remisjon med ufullstendig hematologisk bedring [CRi]) vurdert uavhengig («central assessment»)
- **Relevante sekundære endepunkt:** minimal residual sykdom negativitet (MRD), varighet av remisjon (DOR), totaloverlevelse (OS), tilbakefallsfri overlevelse (RFS), sikkerhet.

Median oppfølging for overlevelse i ZUMA-3 var 24 måneder (95 % KI: 23,3 -24,6) for pasientene som ble behandlet med brexucabtagene autoleucel (Tecartus).

- 70,9 % (39/55) av pasientene som fikk infusjon med brexucabtagene autoleucel (Tecartus) (mITT) oppnådde generell komplett remisjon (OCR).
- CR raten var 56,4 % (31/55).
- Median varighet av respons hos pasienter behandlet med brexucabtagene autoleucel (Tecartus) var 14,6 måneder (9,4 – ikke nådd). Etter et år var sannsynligheten for å være i live omtrent 72 % for de pasientene som hadde fått infusjon med brexucabtagene autoleucel (Tecartus) (mITT).

Tabell 2. Effektdata fra ZUMA-3

	FAS, N =71	mITT, N = 55
Overall komplett remisjonsrate (OCR-rate) (CR+CRi) n (%) [95 % KI]	39 (54,9) [43-67]	39 (70,9) [57-82]
CR-rate, n (%) [95 % KI]	31 (43,7) [32-56]	31 (56,4) [42-70]
MRD negativ rate blant pasienter med OCR (CR eller CRi; n = 39), n (%)	38 (97%)	38 (97%)
Varighet av remisjon (DOR)*	14,6 [9,4 – ikke nådd]	14,6 [9,4 – ikke nådd]
Totaloverlevelse (OS)		
Hendelser (død)	35 (49,3)	25 (45,5)
% sannsynlighet for overlevelse ved 12 måneder	62,4 (49,5-72,8)	71,7 (57,5-81,9)
% sannsynlighet for overlevelse ved 24 måneder	49 (36,2-60,6)	55,7 (41,2-68,1)
KM median overlevelse, måneder (95 % KI)	23,1 (10,4 – ikke nådd)	25,4 (16,2 – ikke nådd)

Tilbakefallsfri overlevelse (RFS)*		
KM median RFS, måneder (95 % KI)	3,7 (0-12,9)	11,6 (2,7-20,5)
KM estimat for RFS rate ved 12 måneder, % (95 % KI)	42,1 (29,3-54,3)	45,4 (30-59,6)
KM estimat for RFS rate ved 24 måneder, % (95 % KI)	22,4 (11,2-36)	27,5 (13,7-43,4)

*DOR er definert som tid mellom pasientens første CR/CRi til tilbakefall eller død. Pasienter som ikke møtte kriteriene for tilbakefall eller ikke var døde ved datakutt ble sensurert ved siste visitt eller oppfølging.

RFS er definert som tid fra infusjon til ble sensurert ved siste vurdering, dato for tilbakefall eller død (mITT). I FAS er RFS definert som tid fra leukoferse til dato for tilbakefall eller død.

Av de 55 pasientene som fikk infusjon med brexucabtagene autoleucel (Tecartus) gikk 10 av pasientene som oppnådde remisjon videre til allo-SCT, ni av disse var fortsatt i remisjon 100 dager etter transplantasjon.

Oppdaterte data fra siste datakutt (juli 2023): Gilead har sendt inn oppdatert analyse, men med en litt annen studiepopulasjon. Pasientene i denne analysen inkluderer alle > 26 år fra ZUMA-3 studien i tillegg til pasienter fra en fase 1 studie (totalt N = 81), og rapporterer overlevelse ved 45 måneder. Ved 36 måneder er OS-raten 40,8 (27,4-53,8) måneder. Overlevelseshraten er stabil og robust frem til 42 måneder, og «overlevelseshplataet» holder seg også etter dette tidspunktet, men mange sensureringer gjør at det ikke er mulig å konkludere på overlevelse utover 42 måneder.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Medisinske fagekspertter som har gitt innspill på metoden bekrefter at pasientpopulasjonen er representativ for norsk klinisk praksis. Basert på tilgjengelig datagrunnlag er det på nåværende tidspunkt vanskelig å plassere brexucabtagene autoleucel (Tecartus) i behandlingsalgoritmen. EMA beskriver i sin rapport, etter møte med et ekspertpanel, at evidensgrunnlaget fra ZUMA-3 ikke er robust nok til å konkludere på optimal behandlingsskvens i klinisk praksis, men antar intervensjonen kan være aktuell som bro til allo-SCT eller alternativ til annen godkjent behandling. Norske medisinske fagekspertter mener at brexucabtagene autoleucel (Tecartus) på nåværende tidspunkt kun vil være aktuelt som livsforlengende eller bro til transplantasjon i tilfeller hvor det ikke lenger er annen effektiv behandling tilgjengelig og at det derfor ikke finnes noen relevant komparator. Basert på dette antar DMP at best supportive care/palliativ behandling vil være riktig sammenligning for kostnadsberegninger.

I andre land sine vurderinger (Canada, NICE og Skottland) er kjemoterapi, inotuzumab og til dels blinatumomab beskrevet som aktuelle komparatorer, men det påpekes samtidig at det er knyttet usikkerhet til valg av komparator.

Indikasjonen i den aktuelle metoden omfatter pasienter med r/r ALL fra og med 26 år, men den kliniske studien inkluderte pasienter fra og med 18 år.

Tisagenlecleucel (Kymriah), en annen CAR-T behandling, er innført til behandling av pasienter med r/r ALL opp til 25 år. Etter 5 år var omtrent 50 % av pasientene som hadde fått infusjon med Kymriah fortsatt i live. Ifølge medisinske fagekspertter er det på nåværende tidspunkt vanskelig å sammenligne brexucabtagene autoleucel (Tecartus) med Kymriah på grunn av manglende langtidsoppfølging for brexucabtagene autoleucel (Tecartus). De kommenterer at brexucabtagene autoleucel (Tecartus) i prinsippet ikke er en kurativ behandling i r/r ALL, i motsetning til Kymriah hvor man kan oppnå kurasjon uten å gjennomføre SCT. Fageksperttene påpeker også at preparatet ser ut til å være ganske toksisk.

Medisinske fagekspertter bekrefter at en OCR (overall komplett remisjonsrate; CR + CRi) på 71 % i mITT populasjonen er en høy og absolutt relevant klinisk respons i en pasientpopulasjon med få eller ingen gjenværende behandlingsalternativer.

Median overlevelse var ikke nådd i pasientgruppen 18-25 år (n = 12) og pasientgruppen ≥ 60 år (n = 9) (8). Pasienttallene er små og usikkerheten i disse tallene derfor stor. OS data er fortsatt

umodne, og det er ikke mulig på nåværende tidspunkt å vurdere langtidseffekten av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) på overlevelse.

De medisinske fagekspertene peker på to real-world studier som viser lignende resultater som ZUMA-3 når det gjelder effekt og toksisitet. I disse to studiene var responsraten noe høyere (CR/CRi 79 %-90 %) enn i den kliniske studien, og selv om det er ulikheter i pasientpopulasjonen som gjør det vanskelig å sammenligne størrelsen på responsraten, støtter disse studiene opp under effekten av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) målt i ZUMA-3.

Medisinske fagekspertene kommenterer at det er behov for langtidsoppfølgingsdata for å kunne avklare om brexucabtagene autoleucel (Tecartus) kun vil være aktuell som bro til stamcelletransplantasjon eller hvorvidt behandlingen i seg selv vil kunne oppnå mere varige remisjoner.

Firma har i innsendt dokumentasjon til andre land levert indirekte sammenligninger (MAIC) mot inotuzumab ozogamicin (Besponsa), blinatumomab (Blinicyto) og kjemoterapi (SoC) som ligger til grunn for de helseøkonomiske analysene. Inotuzumab ozogamicin er indisert til behandling av r/r CD22-positiv B-celle-prekursor ALL. I den kliniske studien som lå til grunn for MT for inotuzumab ozogamicin, ble denne sammenlignet med kjemoterapi i en randomisert fase 3 studie i pasienter med r/r ALL. Median overlevelse for inotuzumab ozogamicin var 7,7 måneder mot 6,7 måneder i komparatorarmen. Blinatumomab er indisert til behandling av voksne med CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Median totaloverlevelse for ITT-populasjonen var 6,1 md. Blinatumomab er ikke innført i Norge til denne indikasjonen, men det kan søkes unntaksordning for bruk som bro til allo-SCT.

EMA vurderer bivirkningsprofilen som akseptabel, og ingen nye sikkerhetssignaler eller risikoer som ikke allerede er kjent for denne produktklassen ble identifisert.

Usikkerhet

ZUMA-3 er en enarmet studie uten kontrollgruppe, og med en heterogen og liten pasientpopulasjon som gjør det vanskelig å vurdere nytte av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne over 26 år med r/r ALL versus dagens behandling.

Studien viser god effekt i oppfølgingsperioden som er 45 måneder og isolert sett er dette positivt gitt prognosen til disse pasientene. De medisinske fagekspertene peker også på to real-world studier som støtter opp under effekten av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) målt i ZUMA-3. Samtidig er det behov lengre oppfølgingstid for å kunne vurdere den reelle langtidseffekten av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) og det er fortsatt usikkert hvorvidt behandlingen i seg selv vil kunne oppnå mer varige remisjoner.

I denne saken ville DMP ha foretrukket en kostnad-nytte-vurdering (CUA) med en indirekte sammenligning for å kunne estimere den relative effekten og med det belyse usikkerheten på en mer systematisk måte. Da den kliniske studien er uten kontrollgruppe, ville det likevel fortsatt vært stor usikkerhet knyttet til etablering av relativ effekt mot dagens behandling.

MT er betinget og Gilead har forpliktet seg til å sende inn oppfølgingsresultater på ZUMA-3 studien (oktober 2024) samt resultater fra en prospektiv observasjonsstudie basert på data fra register (desember 2027). Oppdaterte overlevelsedata fra ZUMA-3 vil som belyst over være nyttig for å vurdere langtidsoverlevelse for pasienter med r/r ALL som er behandlet med brexucabtagene autoleucel (Tecartus).

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.

Pristilbudet er gitt med følgende betingelse:

- Tilbudet betinges av ja i Beslutningsforum til innføring av enten en av de to aktuelle indikasjonene (MCL & ALL) eller begge samtidig, dvs. at vi legger til grunn for tilbudet at minst en av de to indikasjonene innføres.
- Tilbudet er gyldig ut august 2024, men kan eventuelt forlenges etter skriftlig overenskomst.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2021_115)

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. Til sammenligning ble Kymriah innført til behandling av pasienter med r/r ALL opp til 25 år med følgende priser (ID2017_093):

Med Sykehusinnkjøp sine beregningsmodeller blir RHF-AUP inkl. mva. for Kymriah [REDACTED]. I hvilken grad en direkte prissammenligning mot Kymriah er relevant som beslutningsgrunnlag er uvisst, og må tolkes med stor varsomhet.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser. Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader av eventuell innføring av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) ved aktuell indikasjon. Dersom 4-8 pasienter mottar behandling med brexucabtagene autoleucel (Tecartus) årlig, vil årlige legemiddelutgifter være på [REDACTED]. Ved behandling med CAR-T-produkter tilkommer det i tillegg vesentlige kostnader knyttet til forbehandling, leukaferese, sykehusopphold og overvåking i etterkant av infusjonen mv. DMP har ikke beregnet behandlingskostnader i denne saken.

Avtaleverk for gen- og celleterapi

I henhold til preparatomtalen, skal brexucabtagene autoleucel (Tecartus) administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av helsepersonell med erfaring innen behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med brexucabtagene autoleucel (Tecartus). I henhold til preparatomtalens vedlegg II del D, vil brexucabtagene autoleucel (Tecartus) kun utleveres til sentre som er kvalifisert og kun hvis helsepersonellet som er involvert i behandling av pasienten har fullført opplæringsprogrammet for helsepersonell. Etter eventuell innføring vil behandlingen i første omgang være begrenset til å administreres ved Oslo Universitetssykehus HF. Det foreligger enighet om avtaleverket for gen- og celleterapi mellom OUS, Sykehusapotekene HF og Gilead som regulerer særlige forhold knyttet til brexucabtagene autoleucel (Tecartus). Avtalene vil signeres når eventuell beslutning om innføring av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) i spesialisthelsetjenesten foreligger.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom brexucabtagene autoleucel (Tecartus) blir besluttet innført av Beslutningsforum 17.06.2024 kan ny pris på legemiddelet gjelde fra 15.07.2024. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av at nødvendige forberedelser for å ta i bruk legemiddelet er gjennomført.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Pågående metodevurdering av aktuell indikasjon.
- Danmark: Ingen beslutning identifisert.
- Skottland (SMC): Innført oktober 2023. «*brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) is accepted for use within NHSScotland.*»
Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brexucabtagene-autoleucel-tecartusfull-smc2548/>
- England (NICE/NHS): Innført med begrensning juni 2023. *Brexucabtagene autoleucel is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over. It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for brexucabtagene autoleucel are followed. 1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with brexucabtagene autoleucel that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.*
Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta893>

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Innspill fra [firma](#) publisert 18.04.2023
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2021_115 Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursør akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)_ny pris

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.09.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.10.2021 justert 19.06.2023
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.06.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

Sykehusinnkjøps sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	06.06.2024	Dato for beslutning far de regionale fagdirektørene, 05.06.2024
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	06.06.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	07.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	2 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	

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: 07.06.2024

ID2021_115: Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) – ny pris

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 21.02.2024 samt godkjent SPC for Tecartus, tidligere prisnotater fra Sykehusinnkjøp datert 25.03.2024 og 21.05.2024, samt følgende beslutning:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (22.04.2024):

1. Brexucabtagene autoleucel (Tecartus) innføres ikke til behandling av voksne pasienter som er 26 år eller eldre, med residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).
2. Det er ikke tilbudt en pris som er rimelig i forhold til dokumentert nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sykehusinnkjøp utarbeidet i etterkant av ny prisforhandling et oppdatert prisnotat datert 21.05.2024. Dette pristilbudet fra Gilead ble vurdert av de regionale fagdirektørene, og det vises til følgende beslutning fra de regionale fagdirektørene datert 05.06.2024:

1. Prisnotat datert 21.05.2024 sendes ikke til Beslutningsforum.
2. Betingelsene i pristilbudet aksepteres ikke.
3. Saken sendes tilbake til Sykehusinnkjøp som bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sykehusinnkjøp har nå utarbeidet et nytt prisnotat på bakgrunn av et oppdatert tilbud fra Gilead, med endrete betingelser knyttet til pristilbudet.



Pristilbud

Gilead har 06.06.2024 tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	RHF-AIP
033346	Infusjonsvæske, 1 pose	3 546 800 NOK	

Brexu-cel er en éngangsbehandling, og hele kostnaden i tabellen over gjelder når infusjonen blir administrert til pasienten. Med Sykehusinnkjøp sine beregningsmodeller blir RHF-AUP inkl. mva. for Tecartus [REDACTED]

Pristilbudet er gitt med følgende betingelse:

- Tilbudet betinges av ja i Beslutningsforum til innføring av enten en av de to aktuelle indikasjonene (MCL & ALL) eller begge samtidig, dvs. at vi legger til grunn for tilbudet at minst en av de to indikasjonene innføres.*
- Tilbudet er gyldig ut august 2024, men kan eventuelt forlenges etter skriftlig overenskomst.*

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2021_115):

Prisnotat	Datert	RHF-AIP	RHF-AUP inkl. mva.
1	25.03.2024		
2	21.05.2024		
3 (dette)	07.06.2024		

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Til sammenligning ble Kymriah innført til behandling av pasienter med r/r ALL opp til 25 år med følgende priser (ID2017_093):

Varenummer	Pakning	Maks-AIP	RHF-AIP
393943	Infusjonsvæske, 1 pose	3 082 800 NOK	

Med Sykehusinnkjøp sine beregningsmodeller blir RHF-AUP inkl. mva. for Kymriah [REDACTED]

I hvilken grad en direkte prissammenligning mot Kymriah er relevant som beslutningsgrunnlag er uvisst, og må tolkes med stor varsomhet.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser.

Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader av eventuell innføring av brexu-cel ved aktuell indikasjon. Dersom 4-8 pasienter mottar behandling med brexu-cel årlig, vil årlige legemiddelutgifter være på [REDACTED]

Ved behandling med CAR-T-produkter tilkommer det i tillegg vesentlige kostnader knyttet til forbehandling, leukaferease, sykehusopphold og overvåking i etterkant av infusjonen mv. DMP har ikke beregnet behandlingskostnader i denne saken.



Avtaleverk for gen- og celleterapi

I henhold til preparatomtalen, skal brexu-cel administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av helsepersonell med erfaring innen behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med brexu-cel. I henhold til preparatomtalens vedlegg II del D, vil brexu-cel kun utleveres til sentre som er kvalifisert og kun hvis helsepersonellet som er involvert i behandling av pasienten har fullført opplæringsprogrammet for helsepersonell.

Etter eventuell innføring vil behandlingen i første omgang være begrenset til å administreres ved Oslo Universitetssykehus HF.

Det foreligger enighet om avtaleverket for gen- og celleterapi mellom OUS, Sykehusapotekene HF og Gilead som regulerer særlige forhold knyttet til Tecartus. Avtalene vil signeres når eventuell beslutning om innføring av Tecartus i spesialisthelsetjenesten foreligger.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom brexu-cel blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan ny pris på legemiddelet gjelde fra 01.10.2024. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av at nødvendige forberedelser for å ta i bruk legemiddelet er gjennomført.

Informasjon om refusjon av brexucabtagene autoleucel (Tecartus) i andre land

Sverige: Pågående metodevurdering av aktuell indikasjon.

Lenke: <https://samverkanlakemedel.se/produktinfo/tecartus-brexucabtagene-autoleucel>

Danmark: Ingen beslutning identifisert.

Skottland (SMC): Innført, oktober 2023.

«*brexucabtagene autoleucel (Tecartus®) is accepted for use within NHSScotland.*»

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brexucabtagene-autoleucel-tecartus-full-smc2548/>

England (NICE/NHS): Innført med begrensning, juni 2023.

«*1.1 Brexucabtagene autoleucel is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people 26 years and over. It is recommended only if the conditions in the [managed access agreement](#) for brexucabtagene autoleucel are followed.*

1.2 This recommendation is not intended to affect treatment with brexucabtagene autoleucel that was started in the NHS before this guidance was published. People having treatment outside this recommendation may continue without change to the funding arrangements in place for them before this guidance was published, until they and their NHS clinician consider it appropriate to stop.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta893>



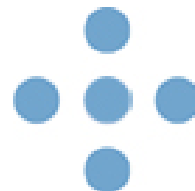
Oppsummering

Sykehusinnkjøp har utarbeidet et oppdatert prisnotat for brexu-cel basert på et nytt tilbud fra Gilead, mottatt 06.06.2024. Dersom brexu-cel blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan ny pris på legemidlet gjelde fra 01.10.2024. Faktisk oppstartstidspunkt vil avhenge av at nødvendige forberedelser for å ta i bruk legemiddelet er gjennomført.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	06.06.2024	Dato for beslutning fra de regionale fagdirektørene, 05.06.2024
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	06.06.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	07.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	2 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 093 – 2024 ID2024_016 Aflibercept (Eylea) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2024_016 Aflibercept (Eylea) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en 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. Aflibercept (Eylea) innføres til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan først tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Oslo 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_016 Aflibercept (Eylea) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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

ID2024_016 Aflibercept (Eylea) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at aflibercept (Eylea) innføres til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

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

Behandlingen kan først tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en ny godkjent styrke for et allerede innført legemiddel. Det er kun bestilt et prisnotat for ID2024_016 aflibercept (Eylea) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Det vises dessuten til egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP), godkjent SPC for aflibercept (Eylea) 8 mg samt stabilitets- og splittdata fra Universitetet i Linköping i Sverige. I denne saken er det en ny styrke av aflibercept (Eylea) som vurderes (Eylea 8 mg). Aflibercept (Eylea) 2 mg er blitt brukt i klinisk praksis i mange år, men har ikke vært gjennom systemet Nye metoder. I 2013 gjorde Statens legemiddelverk en vurdering av Eylea 2 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD), med formål å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for aflibercept (Eylea) etter Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften).

Biotilsvarende aflibercept 2 mg (Yesafili) fikk markedsføringstillatelse av EMA i september 2023, og det forventes biotilsvarende konkurranse på aflibercept 2 mg i løpet av 2024/2025.

I egnethetsvurderingen konkluderer DMP med følgende: «Kliniske studier har vist at aflibercept 8 mg hver 12. og 16. uke er non-inferior (ikke dårligere enn) aflibercept 2 mg hver 8.uke ved nAMD. Effekten er sammenlignbar, men med færre injeksjoner. Aflibercept 2 mg og andre VEGF-A-hemmere er etablert behandling ved nAMD. En eventuell innføring av aflibercept 8 mg ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. VEGF-A-hemmere, inkludert aflibercept 2 mg, inngår i legemiddelanbudet antineovaskulariserende midler (våt AMD).»

Det er ikke gjort stabilitets- eller splitstudier i Norge. Sykehusapotekene HF og Øyeavdelingen ved Oslo universitetssykehus har imidlertid vurdert stabilitets- og splitdata fra studien ved Universitetet i Linköping og gitt innspill til Sykehusinnkjøp. I forbindelse med stabilitetsstudien konstateres det at tester, resultater og dokumentasjon er tilsvarende som for andre legemidler og sprøyter i bruk i 2327 anbudet. Videre antas det at man kan trekke opp 2,5 injeksjoner per hetteglass ved behandling med aflibercept (Eylea) 8 mg. Antall injeksjoner per hetteglass med aflibercept (Eylea) 8 mg er imidlertid ikke blitt testet ut i klinisk praksis

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

Eylea er indisert til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Eylea 8 mg har også indikasjon for behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME). Det foreligger en separat bestilling av Eylea 8 mg til behandling av DME (ID2024_017). Eylea 2 mg er omfattet av åpen anbudskonkurranse 2327 om levering av antineovaskulariserende midler samt intravitreale implantater.

Dosering

Den anbefalte dosen er 8 mg aflibercept, som tilsvarer 0,07 ml oppløsning. Doseringen er den samme for nAMD- og DME-indikasjonene.

For dosen på 8 mg trenger man hetteglasset med Eylea 114,3 mg/ml. Behandling med Eylea innledes med 1 injeksjon per måned i 3 påfølgende doser. Injeksjonsintervaller kan deretter forlenges opptil hver 4. måned basert på legens vurdering av visuelle og/eller anatomiske utfall.

Deretter kan behandlingsintervallene forlenges ytterligere opp til 5 måneder, for eksempel med et behandle-og-forlenge doseringsregime, samtidig som stabile resultater på visuelle og/eller anatomi utfall opprettholdes. Hvis visuelle og/eller anatomiske utfall forverres, skal behandlingsintervallet forkortes tilsvarende basert på legens skjønn. Det korteste intervallet mellom 2 injeksjoner er 2 måneder i vedlikeholdsfasen. Månedlige doser på 8 mg har ikke blitt undersøkt med Eylea i mer enn 3 påfølgende doser.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for [aflibercept](#) (Eylea).

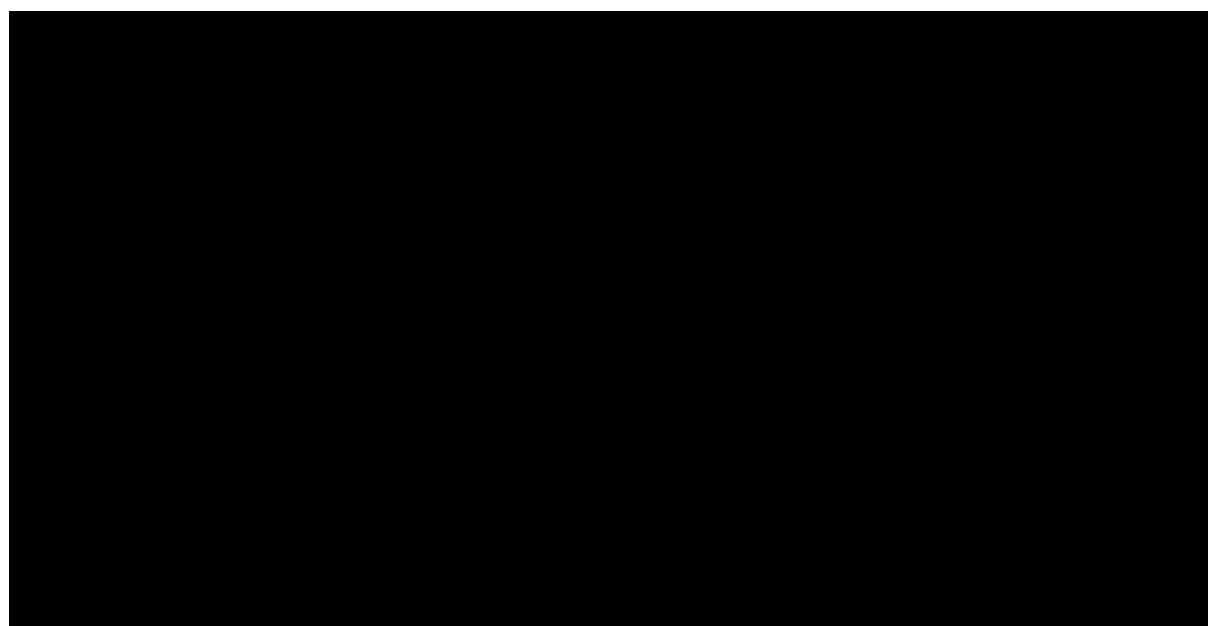
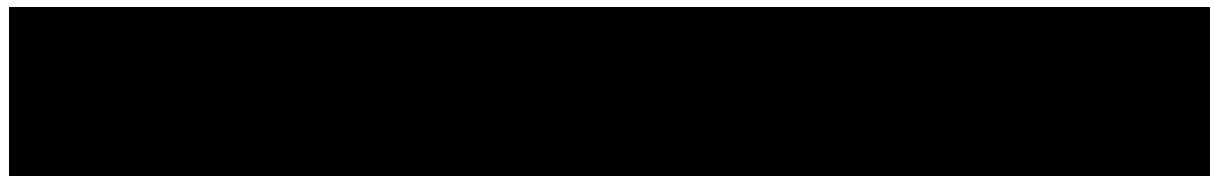
Pristilbud

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

Årskostnadene er beregnet uten splitting av hetteglass med en injeksjon av aflibercept 8 mg per måned i tre påfølgende måneder, og deretter injeksjon av aflibercept 8 mg hver 4. måned, i henhold til godkjent preparatomtale. Dette vil baseres på legens vurdering av syn og/eller

anatomi. Månedskostnaden for Eylea 8 mg er på [REDACTED] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår. Til sammenligning er årskostnadene for behandling med Eylea 2 mg på [REDACTED] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Anbud for antineovaskulariserende legemidler 2327 Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i det pågående 2327 anbudet er vist under. Legemidlene er ikke rangert i anbudet, men listet opp alfabetisk. Basert på innspill fra Sykehusapotekene antas det at man kan trekke opp 2,5 injeksjoner per hetteglass ved behandling med Eylea 8 mg. Dette er tilsvarende som antall opptrekk per hetteglass som antas ved behandling med Eylea 2 mg.



Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser i denne saken. I egnethetsvurderingen skriver DMP at en eventuell innføring av aflibercept 8 mg ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Dersom Eylea 8 mg erstatter behandling med Eylea 2 mg vil [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Eylea 8 mg blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

I kliniske studier har behandling med Eylea 8 mg vist seg å ikke være dårligere enn behandling med Eylea 2 mg. Bayer har tilbudt ett hetteglass Eylea 8mg [REDACTED]

[REDACTED]. Stabilitets- og splitdata fra studien ved Universitetet i Linköping antas å være relevante også for norsk klinisk praksis.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført.
- Danmark: Eylea 8 mg besluttet innført i april 2024. «*Medicinrådet har indplacert lægemidlet direkte i behandlingsvejledningen via et tillæg til behandlingsvejledning.*»
Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/aflibercept-eylea-8-mg-dme-direkte-indplacering>
- Skottland (SMC): Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført.
- England (NICE/NHS): Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført.

Vedlegg og lenker:

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



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, 18.06.2024

Sak til beslutning: ID2024_016 Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2024_016 Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 18.06.2024 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver



Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

ID2024_016 Aflibercept (Eylea) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	23.01.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.04.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	19.06.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 22.04.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.04.2024	
Fullstendige prisopplysninger samt stabilitets- og splitdata fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.05.2024	Stabilitets- og splitdata validert av Sykehusapotekene HF 05.06.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	10.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	50 dager hvorav 3 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 47 dager.	

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 10.06.2024

ID2024_016: Aflibercept (Eylea) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD)

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 22.04.2024 der følgende oppdrag ble bestilt:

Et prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF for aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Det vises dessuten til egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP), godkjent SPC for Eylea 8 mg samt stabilitets- og splittdata fra Universitetet i Linköping i Sverige.

I denne saken er det en ny styrke av Eylea som vurderes (Eylea 8 mg). Eylea 2 mg er blitt brukt i klinisk praksis i mange år, men har ikke vært gjennom systemet Nye metoder. I 2013 gjorde Statens legemiddelverk en vurdering av Eylea 2 mg til behandling av nAMD med formål å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for aflibercept (Eylea) etter Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften).

Godkjent indikasjon (Eylea 8 mg):

Eylea er indisert til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD).

Eylea 8 mg har også indikasjon for behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME). Det foreligger en separat bestilling av Eylea 8 mg til behandling av DME (ID2024_017). Eylea er omfattet av åpen anbudskonkurranse 2327 om levering av antineovaskulariserende midler samt intravitreale implantater.

Biotilsvarende aflibercept 2 mg (Yesafili) fikk markedsføringstillatelse av EMA i september 2023¹, og det forventes biotilsvarende konkurranse på aflibercept 2 mg i løpet av 2024/2025.

¹<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yesafili>



I egnethetsvurderingen konkluderer DMP med følgende: «Kliniske studier har vist at aflibercept 8 mg hver 12. og 16. uke er non-inferior (ikke dårligere enn) aflibercept 2 mg hver 8.uke ved nAMD. Effekten er sammenlignbar, men med færre injeksjoner. Aflibercept 2 mg og andre VEGF-A-hemmere er etablert behandling ved nAMD. En eventuell innføring av aflibercept 8 mg ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. VEGF-A-hemmere, inkludert aflibercept 2 mg, inngår i legemiddelbudet antineovaskulariserende midler (våt AMD).»

Det er ikke gjort stabilitets- eller splitstudier i Norge. Sykehusapotekene HF og Øyeavdelingen ved Oslo universitetssykehus har imidlertid vurdert stabilitets- og splitdata fra studien ved Universitetet i Linköping og gitt innspill til Sykehusinnkjøp. I forbindelse med stabilitetsstudien konstateres det at tester, resultater og dokumentasjon er tilsvarende som for andre legemidler og sprøyter i bruk i 2327 anbudet. Videre antas det at man kan trekke opp 2,5 injeksjoner per hetteglass ved behandling med Eylea 8 mg. Antall injeksjoner per hetteglass med Eylea 8 mg er imidlertid ikke blitt testet ut i klinisk praksis.

Pristilbud

Bayer har 30.04.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
49854	Eylea, hetteglass 114,3 mg/ml	10 200,40 NOK	

Dette tilsvarer årskostnader på [redacted] med tilbudt RHF-AUP for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår. Med maks AUP blir tilsvarende årskostnader 53 552 NOK og 30 601 NOK for første og påfølgende behandlingsår.

Årskostnadene er beregnet uten splitting av hetteglass med en injeksjon av aflibercept 8 mg per måned i tre påfølgende måneder, og deretter injeksjon av aflibercept 8 mg hver 4. måned², i henhold til SPC. Dette vil baseres på legens vurdering av syn og/eller anatomi. Månedskostnaden for Eylea 8 mg er på [redacted] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Til sammenligning er årskostnadene for behandling med Eylea 2 mg på [redacted] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Anbud for antineovaskulariserende legemidler 2327

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i det pågående 2327 anbudet er vist under. Legemidlene er ikke rangert i anbudet, men listet opp alfabetisk. Basert på innspill fra Sykehusapotekene antas det at man kan trekke opp 2,5 injeksjoner per hetteglass ved behandling med Eylea 8 mg. Dette er tilsvarende som antall opptrekk per hetteglass som antas ved behandling med Eylea 2 mg.

Legemiddelkostnad per injeksjon for Eylea (aflibercept) 8 mg basert på tilbudspris 30.04.2024

Preparat	Kostnad per injeksjon (RHF-AUP inkl mva)	Antall injeksjoner
Eylea (aflibercept) 8 mg, hetteglass	[redacted]	2,5 per hetteglass

² Fra SPC: Behandling initieres med 1 injeksjon pr. måned i 3 påfølgende måneder. Intervallet kan deretter forlenges opptil hver 4. måned basert på legens vurdering av visuelle og/eller anatomiske utfall.



Kostnad per injeksjon for legemidler i 2327 anbudet, basert på gjeldende anbudspriser:

Preparat	Kostnad per injeksjon* (RHF-AUP inkl mva)	Antall injeksjoner
Avastin (bevacizumab), hetteglass		20 per hetteglass
Eylea (aflibercept) 2 mg, hetteglass		2,5 per hetteglass
Eylea (aflibercept) 2mg, ferdigfylt sprøyte		1
Lucentis (ranibizumab), hetteglass		2 per hetteglass
Lucentis (ranibizumab), ferdigfylt sprøyte		1
Vabysmo (faricimab), hetteglass		2,5 per hetteglass
Ximluci (ranibizumab), hetteglass		2 per hetteglass
Ximluci (ranibizumab), ferdigfylt sprøyte		1

* Beregnet på grunnlag som fremgår av kolonne «antall injeksjoner» og inkl. 400 kr i produksjonskostnader i apotek, der splitting av hetteglass er lagt til grunn.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser i denne saken. I egnethetsvurderingen skriver DMP at en eventuell innføring av aflibercept 8 mg ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Dersom Eylea 8 mg erstatter behandling med Eylea 2 mg vil

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Eylea 8 mg blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Informasjon om refusjon av aflibercept (Eylea) 8 mg i andre land

Sverige: Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført³.

Danmark: Eylea 8 mg besluttet innført i april 2024.

«Medicinrådet har indplacert lægemidlet direkte i behandlingsvejledningen via et tillæg til behandlingsvejledning.»

³<https://janusinfo.se/lakemedelskommitte/regionstockholmslakemedelskommitte/regionalastallningstaganden/antivegflakemedelvidaldersrelateradamakuladegenerationnamdochsnyddesattningorsakadavdiabetiskmakulaodemdme.5.13d8ff4f18ebd02b2ad1c224.html>



Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/aflibercept-eylea-8-mg-vad-amd-direkte-indplacering>

Skottland (SMC): Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført⁴.

England (NICE/NHS): Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført⁵.

Oppsummering

I kliniske studier har behandling med Eylea 8 mg vist seg å ikke være dårligere enn behandling med Eylea 2 mg. Bayer har tilbudt ett hetteglass Eylea 8mg [REDACTED]

Stabilitets- og splitdata fra studien ved Universitetet i Linköping antas å være relevante også for norsk klinisk praksis.

Dersom Eylea 8 mg blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

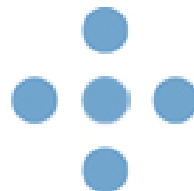
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 22.04.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.04.2024	
Fullstendige prisopplysninger samt stabilitets- og splitdata fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.05.2024	Stabilitets- og splitdata validert av Sykehusapotekene HF 05.06.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	10.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	50 dager hvorav 3 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 47 dager.	

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/aflibercept-eylea-fullsubmission-85713/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta294>



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 094 – 2024 ID2024_017 Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2024_017 Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en 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. Aflibercept (Eylea) innføres til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan ikke tas i bruk før oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Oslo 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_017 Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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

ID2024_017 Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at aflibercept (Eylea) innføres til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

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

Behandlingen kan ikke tas i bruk før oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

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

Bakgrunn

Saken gjelder en ny godkjent styrke for et allerede innført legemiddel. Det er kun bestilt et prisnotat for ID2024_017 aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Det vises også til egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP), godkjent preparatomtale for aflibercept (Eylea) 8 mg samt stabilitets- og splitdata fra Universitetet i Linköping i Sverige.

I denne saken er det en ny styrke av aflibercept (Eylea) som vurderes (Eylea 8 mg). Aflibercept (Eylea) 2 mg er blitt brukt i klinisk praksis i mange år, men har ikke vært gjennom systemet Nye metoder. I 2013 gjorde Statens legemiddelverk en vurdering av Eylea 2 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD), med formål å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for aflibercept (Eylea) etter Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften). Behandling av aflibercept (Eylea) til behandling av DME er ikke metodevurdert.

Biotilsvarende aflibercept 2 mg (Yesafili) fikk markedsføringstillatelse av EMA i september 2023, og det forventes biotilsvarende konkurranse på aflibercept 2 mg i løpet av 2024/2025.

I egnethetsvurderingen konkluderer DMP med følgende: «*Kliniske studier har vist at aflibercept 8 mg hver 12. og 16. uke er non-inferior (ikke dårligere enn) aflibercept 2 mg hver 8.uke ved DME. Effekten er sammenlignbar, men med færre injeksjoner. Aflibercept 2 mg og andre VEGF-A-hemmere er etablert behandling ved DME. En eventuell innføring av aflibercept 8 mg ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. VEGF-A-hemmere, inkludert aflibercept 2 mg, inngår i legemiddelanbudet antineovaskulariserende midler (våt AMD).*»

Det er ikke gjort stabilitets- eller splitstudier i Norge. Sykehusapotekene HF og Øyeavdelingen ved Oslo universitetssykehus har imidlertid vurdert stabilitets- og splitdata fra studien ved Universitetet i Linköping og gitt innspill til Sykehusinnkjøp. I forbindelse med stabilitetsstudien konstateres det at tester, resultater og dokumentasjon er tilsvarende som for andre legemidler og sprøyter i bruk i 2327 anbudet. Videre antas det at man kan trekke opp 2,5 injeksjoner per hetteglass ved behandling med aflibercept (Eylea) 8 mg. Antall injeksjoner per hetteglass med aflibercept (Eylea) 8 mg er imidlertid ikke blitt testet ut i klinisk praksis

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

Eylea er indisert til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Eylea 8 mg har også indikasjon for behandling av nAMD. Det foreligger en separat bestilling av Eylea 8 mg til behandling av nAMD (ID2024_016). Eylea 2 mg er omfattet av åpen anbudskonkurranse 2327 om levering av antineovaskulariserende midler samt intravitreale implantater.

Dosering

Den anbefalte dosen er 8 mg aflibercept, som tilsvarer 0,07 ml oppløsning. Doseringen er den samme for nAMD- og DME-indikasjonene.

For dosen på 8 mg trenger man hetteglasset med Eylea 114,3 mg/ml. Behandling med Eylea innledes med 1 injeksjon per måned i 3 påfølgende doser. Injeksjonsintervaller kan deretter forlenges opptil hver 4. måned basert på legens vurdering av visuelle og/eller anatomiske utfall.

Deretter kan behandlingsintervallene forlenges ytterligere opp til 5 måneder, for eksempel med et behandle-og-forleng doseringsregime, samtidig som stabile resultater på visuelle og/eller anatomi utfall opprettholdes. Hvis visuelle og/eller anatomiske utfall forverres, skal behandlingsintervallet forkortes tilsvarende basert på legens skjønn. Det korteste intervallet mellom 2 injeksjoner er 2 måneder i vedlikeholdsfasen. Månedlige doser på 8 mg har ikke blitt undersøkt med Eylea i mer enn 3 påfølgende doser.

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for [aflibercept](#) (Eylea).

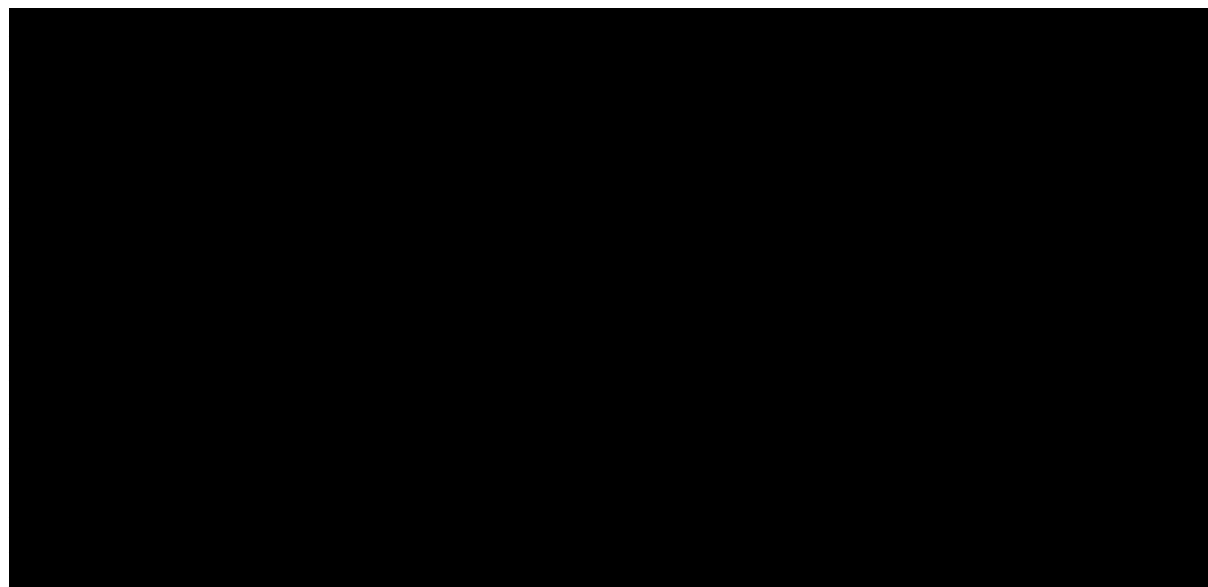
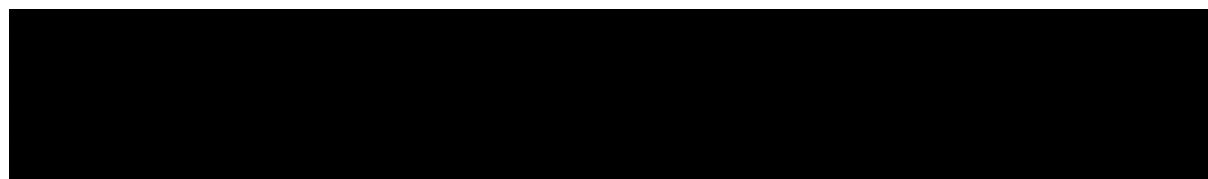
Pristilbud

Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Bayer har etter prisforhandlinger tilbudt en rabbertert 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.

Årskostnadene er beregnet uten splitting av hetteglass med en injeksjon av aflibercept 8 mg per måned i tre påfølgende måneder, og deretter injeksjon av aflibercept 8 mg hver 4. måned, i henhold til godkjent preparatomtale. Dette vil baseres på legens vurdering av syn og/eller anatomi. Månedskostnaden for Eylea 8 mg er på [REDACTED] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår. Til sammenligning er årskostnadene for behandling med Eylea 2 mg på [REDACTED] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Anbud for antineovaskulariserende legemidler 2327

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i det pågående 2327 anbudet er vist under. Legemidlene er ikke rangert i anbudet, men listet opp alfabetisk. Basert på innspill fra Sykehusapotekene antas det at man kan trekke opp 2,5 injeksjoner per hetteglass ved behandling med Eylea 8 mg. Dette er tilsvarende som antall opptrekk per hetteglass som antas ved behandling med Eylea 2 mg.



Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser i denne saken. I egnethetsvurderingen skriver DMP at en eventuell innføring av aflibercept 8 mg ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Dersom Eylea 8 mg erstatter behandling med Eylea 2 mg vil [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Eylea 8 mg blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

I kliniske studier har behandling med Eylea 8 mg vist seg å ikke være dårligere enn behandling med Eylea 2 mg. Bayer har tilbudt ett hetteglass Eylea 8mg [REDACTED]. Stabilitets- og splittdata fra studien ved Universitetet i Linköping antas å være relevante også for norsk klinisk praksis.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført.
- Danmark: Eylea 8 mg besluttet innført i april 2024. «*Medicinrådet har indplacert lægemidlet direkte i behandlingsvejledningen via et tillæg til behandlingsvejledning.*»
Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/aflibercept-eylea-8-mg-dme-direkte-indplacering>
- Skottland (SMC): Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført.
- England (NICE/NHS): Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført.

Vedlegg og lenker:

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



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, 18.06.2024

Sak til beslutning: ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2024_017 Aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)*.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 18.06.2024 klarert at prisnotatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver



Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

ID2024_017 Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	23.01.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.04.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	19.06.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 22.04.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.04.2024	
Fullstendige prisopplysninger samt stabilitets- og splitdata fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.05.2024	Stabilitets- og splitdata validert av Sykehusapotekene HF 05.06.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	10.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	50 dager hvorav 3 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 47 dager.	

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 10.06.2024

ID2024_017: Aflibercept (Eylea) til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME)

Bakgrunn

Det vises til møte i Bestillerforum 22.04.2024 der følgende oppdrag ble bestilt:

Et prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF for aflibercept (Eylea) 8 mg til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Det vises dessuten til egnethetsvurdering fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP), godkjent SPC for Eylea 8 mg samt stabilitets- og splittdata fra Universitetet i Linköping i Sverige.

I denne saken er det en ny styrke av Eylea som vurderes (Eylea 8 mg). Eylea 2 mg er blitt brukt i klinisk praksis i mange år, men har ikke vært gjennom systemet Nye metoder. I 2013 gjorde Statens legemiddelverk en vurdering av Eylea 2 mg til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (nAMD), med formål å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for aflibercept (Eylea) etter Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften). Behandling av Eylea til behandling av DME er ikke metodevurdert.

Godkjent indikasjon (Eylea 8 mg):

Eylea er indisert til behandling av nedsatt syn som følge av diabetisk makulaødem (DME).

Eylea 8 mg har også indikasjon for behandling av nAMD. Det foreligger en separat bestilling av Eylea 8 mg til behandling av nAMD (ID2024_016). Eylea 2 mg er omfattet av åpen anbudskonkurranse 2327 om levering av antineovaskulariserende midler samt intravitreale implantater.

Biotilsvarende aflibercept 2 mg (Yesafili) fikk markedsføringstillatelse av EMA i september 2023¹, og det forventes biotilsvarende konkurranse på aflibercept 2 mg i løpet av 2024/2025.

¹<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yesafili>



I egnethetsvurderingen konkluderer DMP med følgende: «Kliniske studier har vist at aflibercept 8mg hver 12. og 16. uke er non-inferior (ikke dårligere enn) aflibercept 2mg hver 8.uke ved DME. Effekten er sammenlignbar, men med færre injeksjoner. Aflibercept 2 mg og andre VEGF-A-hemmere er etablert behandling ved DME. En eventuell innføring av aflibercept 8 mg ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling. VEGF-A-hemmere, inkludert aflibercept 2 mg, inngår i legemiddelanbudet antineovaskulariserende midler (våt AMD).»

Det er ikke gjort stabilitets- eller splitstudier i Norge. Sykehusapotekene HF og Øyeavdelingen ved Oslo universitetssykehus har imidlertid vurdert stabilitets- og splitdata fra studien ved Universitetet i Linköping og gitt innspill til Sykehusinnkjøp. I forbindelse med stabilitetsstudien konstateres det at tester, resultater og dokumentasjon er tilsvarende som for andre legemidler og sprøyter i bruk i 2327 anbudet. Videre antas det at man kan trekke opp 2,5 injeksjoner per hetteglass ved behandling med Eylea 8 mg. Antall injeksjoner per hetteglass med Eylea 8 mg er imidlertid ikke blitt testet ut i klinisk praksis.

Pristilbud

Bayer har 30.04.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
49854	Eylea, hetteglass 114,3 mg/ml	10 200,40 NOK	

Dette tilsvarer årskostnader på [redacted] med tilbudt RHF-AUP for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår. Med maks AUP blir tilsvarende årskostnader 53 552 NOK og 30 601 NOK for første og påfølgende behandlingsår.

Årskostnadene er beregnet uten splitting av hetteglass med en injeksjon av aflibercept 8 mg per måned i tre påfølgende måneder, og deretter injeksjon av aflibercept 8 mg hver 4. måned, i henhold til SPC². Dette vil baseres på legens vurdering av syn og/eller anatomi. Månedskostnaden for Eylea 8 mg er på [redacted] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Til sammenligning er årskostnadene for behandling med Eylea 2 mg på [redacted] RHF-AUP i første og påfølgende behandlingsår.

Anbud for antineovaskulariserende legemidler 2327

Kostnad per injeksjon for tilgjengelige legemidler i det pågående 2327 anbudet er vist under. Legemidlene er ikke rangert i anbudet, men listet opp alfabetisk. Basert på innspill fra Sykehusapotekene antas det at man kan trekke opp 2,5 injeksjoner per hetteglass ved behandling med Eylea 8 mg. Dette er tilsvarende som antall opptrekk per hetteglass som antas ved behandling med Eylea 2 mg.

² Fra SPC: Behandling initieres med 1 injeksjon pr. måned i 3 påfølgende måneder. Intervallet kan deretter forlenges opptil hver 4. måned basert på legens vurdering av visuelle og/eller anatomiske utfall.



Legemiddelkostnad per injeksjon for Eylea (afibercept) 8 mg basert på tilbudspris 30.04.2024

Preparat	Kostnad per injeksjon (RHF-AUP inkl mva)	Antall injeksjoner
Eylea (afibercept) 8 mg, hetteglass		2,5 per hetteglass

Kostnad per injeksjon for legemidler i 2327 anbudet, basert på gjeldende anbudspriser:

Preparat	Kostnad per injeksjon* (RHF-AUP inkl mva)	Antall injeksjoner
Avastin (bevacizumab), hetteglass		20 per hetteglass
Eylea (afibercept) 2 mg, hetteglass		2,5 per hetteglass
Eylea (afibercept) 2mg, ferdigfylt sprøyte		1
Lucentis (ranibizumab), hetteglass		2 per hetteglass
Lucentis (ranibizumab), ferdigfylt sprøyte		1
Vabysmo (faricimab), hetteglass		2,5 per hetteglass
Ximluci (ranibizumab), hetteglass		2 per hetteglass
Ximluci (ranibizumab), ferdigfylt sprøyte		1

* Beregnet på grunnlag som fremgår av kolonne «antall injeksjoner» og inkl. 400 kr i produksjonskostnader i apotek, der splitting av hetteglass er lagt til grunn.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser i denne saken. I egnethetsvurderingen skriver DMP at en eventuell innføring av afibercept 8 mg ved denne indikasjonen ikke vil påvirke antallet pasienter som får behandling. Dersom Eylea 8 mg erstatter behandling med Eylea 2 mg vil

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Eylea 8 mg blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Informasjon om refusjon av afibercept (Eylea) 8 mg i andre land

Sverige: Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført³.

³<https://janusinfo.se/lakemedelskommitte/regionstockholmslakemedelskommitte/regionalastallningstaganden/antivegflakemedelvidaldersrelateradamakuladegenerationnamdochsynnedsettingorsakadavdiabetiskmakuladodemdme.5.13d8ff4f18ebd02b2ad1c224.html>



Danmark: Eylea 8 mg besluttet innført i april 2024.

«Medicinrådet har indplacert lægemidlet direkte i behandlingsvejledningen via et tillæg til behandlingsvejledning.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/aflibercept-eylea-8-mg-dme-direkte-indplacering>

Skottland (SMC): Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført⁴.

England (NICE/NHS): Ingen beslutning begrenset til Eylea 8mg identifisert. Eylea 2 mg er innført⁵.

Oppsummering

I kliniske studier har behandling med Eylea 8 mg vist seg å ikke være dårligere enn behandling med Eylea 2 mg. Bayer har tilbudt ett hetteglass Eylea 8mg [REDACTED]

Stabilitets- og splitdata fra studien ved Universitetet i Linköping antas å være relevante også for norsk klinisk praksis.

Dersom Eylea 8 mg blir besluttet innført av Beslutningsforum 28.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

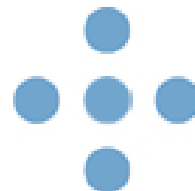
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	N/A	Oppdrag bestilt i Bestillerforum: 22.04.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.04.2024	
Fullstendige prisopplysninger samt stabilitets- og splitdata fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.05.2024	Stabilitets- og splitdata validert av Sykehusapotekene HF 05.06.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	10.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	50 dager hvorav 3 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 47 dager.	

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/aflibercept-eylea-fullsubmission-107415/>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta346>



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 095 – 2024 ID2019_126 Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

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_126 Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

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. Iksekizumab (Taltz) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med:
 - aktiv ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondylartritt) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og
 - voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP

og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

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 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_126 Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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_126 Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

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 iksekizumab (Taltz) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med:

- aktiv ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondylartritt) som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og
- aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

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.

Oppsummering

Saken gjelder vurdering av et nytt legemiddel i Nye metoder. I henhold til bestilling har Direktoratet for medisinske produkter (DMP) gjennomført en forenklet oppsummering i ID2019_126 iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi, og til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon

som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet mener at effekt og sikkerhet ved behandling med iksekizumab (Taltz) er tilstrekkelig sammelignbart med Cosentyx som er omfattet av TNFBIO anbudene på aksial spondyloartritt.

Taltz har lignende virkningsmekanisme (IL-17A hemmer) som Cosentyx og Bimzelx. Med tilbudt pris vil iksekizumab (Taltz) plassere seg i anbudets rangering.

Dersom iksekizumab (Taltz) innføres vil legemiddelet inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Det antas at en eventuell innføring av iksekizumab (Taltz) trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av særlig betydning for spesialisthelsetjenesten.

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 [DMPs notat](#)

Handelsnavn	Taltz
Virkestoff	Iksekizumab
ATC-nr	L04AC13
Legemiddelfirma	Eli Lilly Norge AS
Aktuell indikasjon	<p><i>Ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondylartritt)</i> Behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi.</p> <p><i>Ikke-radiografisk aksial spondylartritt</i> Behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).</p>
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p><u>Plakkpsoriasis</u> Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling. ID2015_055: Innført 19-11-2018</p> <p><u>Pediatrik plakkpsoriasis</u> Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn fra 6 år med kroppsvekt på minst 25 kg og hos ungdom, som er aktuelle for systemisk behandling. ID2019_130: Innført 31-05-2021</p> <p><u>Psoriasisartritt</u> Iksekizumab, alene eller i kombinasjon med metotreksat, til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD). ID2017_084: Innført 29-04-2019.</p>
MT legemiddel	25-04-2016
MT aktuell indikasjon	02-06-2020
Virkningsmekanisme	Hemmer interleukin 17A
Dosering og administrasjonsmåte	Anbefalt dose er 160 mg som subkutan injeksjon (gitt som to injeksjoner á 80 mg) ved uke 0, etterfulgt av 80 mg (én injeksjon) hver 4. uke.
Klinisk effekt	<p>Sikkerhet og effekt av iksekizumab ved aksial spondylartritt er vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte fase III-studier:</p> <ul style="list-style-type: none"> – COAST-V: Pasienter (n=341) med radiografisk aksial spondylartritt som var biologisk naive ble behandlet med iksekizumab, adalimumab eller placebo. – COAST-W: Pasienter (n=316) med radiografisk aksial spondylartritt som tidligere var behandlet med TNF-hemmer ble behandlet med iksekizumab eller placebo. – COAST-X: Pasienter (n=303) med ikke-radiografisk aksial spondylartritt ble behandlet med iksekizumab eller placebo.

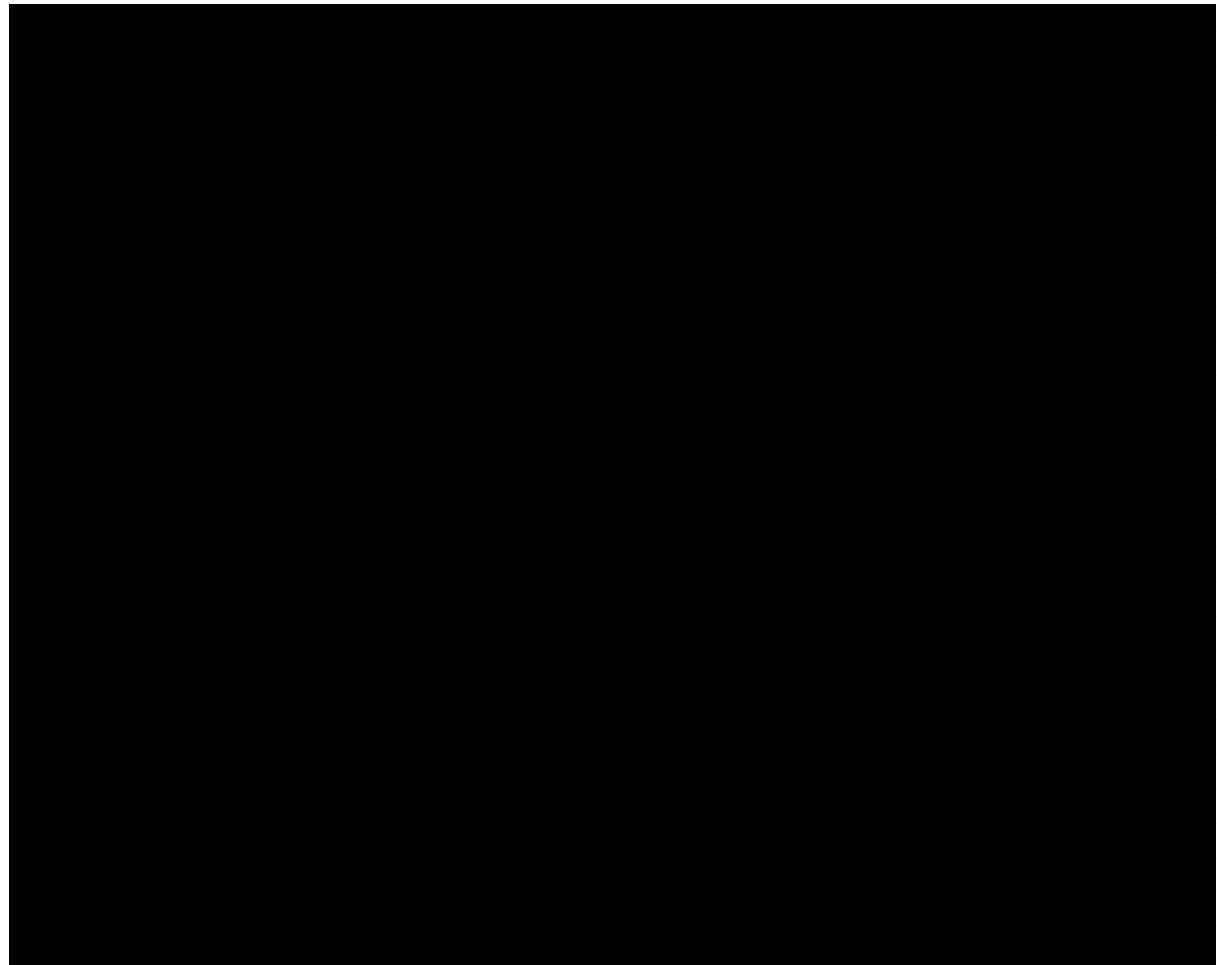
	<p>Det primære endepunktet i studiene var andelen pasienter som oppnådde en <i>Assessment of Spondyloarthritis International Society 40</i> (ASAS 40) respons i uke 16. Resultatene fra studiene er vist i tabellene under.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">COAST-V (radiografisk AS, biologisk naive)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=87)</th> <th>Iксеkizumab** (n=81)</th> <th>Adalimumab (n=90)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS 40*, uke 16</td> <td>18,4 %</td> <td>48,1 %</td> <td>35,6 %</td> </tr> <tr> <td>Forskj. vs. placebo</td> <td colspan="3">29,8 % (95 % KI 16,2 - 43,3)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">COAST-W (radiografisk AS, tidligere behandlet med TNFα-hemmer)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=104)</th> <th>Iксеkizumab** (n=114)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS 40*, uke 16</td> <td>12,5 %</td> <td>25,4 %</td> </tr> <tr> <td>Forskj. vs. placebo</td> <td colspan="2">12,9 % (95 % KI 2,7 - 23,2)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">COAST-X (ikke-radiografisk AS)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=105)</th> <th>Iксеkizumab** (n=96)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ASAS 40*, uke 16</td> <td>19,0 %</td> <td>35,4 %</td> </tr> <tr> <td>Forskj. vs. placebo</td> <td colspan="2">16,4 % (95 % KI 4,2 - 28,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*En ASAS 40 respons er definert som en forbedring på ≥ 40 % og en absolutt forbedring fra baseline på ≥ 2 enheter i ≥ 3 av 4 domener uten forverring i det gjenværende domenet. **Dosering 80 mg hver 4. uke</p> <p>EMA oppsummerer i EPAR at for de undersøkte utfallsmålene viser studiene at iksekizumab har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante. COAST-V-studien var ikke designet til å kunne teste non-inferiority av iksekizumab sammenlignet med adalimumab.</p>	COAST-V (radiografisk AS, biologisk naive)					Placebo (n=87)	Iксеkizumab** (n=81)	Adalimumab (n=90)	ASAS 40*, uke 16	18,4 %	48,1 %	35,6 %	Forskj. vs. placebo	29,8 % (95 % KI 16,2 - 43,3)			COAST-W (radiografisk AS, tidligere behandlet med TNFα-hemmer)				Placebo (n=104)	Iксеkizumab** (n=114)	ASAS 40*, uke 16	12,5 %	25,4 %	Forskj. vs. placebo	12,9 % (95 % KI 2,7 - 23,2)		COAST-X (ikke-radiografisk AS)				Placebo (n=105)	Iксеkizumab** (n=96)	ASAS 40*, uke 16	19,0 %	35,4 %	Forskj. vs. placebo	16,4 % (95 % KI 4,2 - 28,5)	
COAST-V (radiografisk AS, biologisk naive)																																									
	Placebo (n=87)	Iксеkizumab** (n=81)	Adalimumab (n=90)																																						
ASAS 40*, uke 16	18,4 %	48,1 %	35,6 %																																						
Forskj. vs. placebo	29,8 % (95 % KI 16,2 - 43,3)																																								
COAST-W (radiografisk AS, tidligere behandlet med TNFα-hemmer)																																									
	Placebo (n=104)	Iксеkizumab** (n=114)																																							
ASAS 40*, uke 16	12,5 %	25,4 %																																							
Forskj. vs. placebo	12,9 % (95 % KI 2,7 - 23,2)																																								
COAST-X (ikke-radiografisk AS)																																									
	Placebo (n=105)	Iксеkizumab** (n=96)																																							
ASAS 40*, uke 16	19,0 %	35,4 %																																							
Forskj. vs. placebo	16,4 % (95 % KI 4,2 - 28,5)																																								
Bivirkninger	De hyppigste rapporterte bivirkningene er reaksjoner på injeksjonsstedet (15,5 %) og øvre luftveisinfeksjoner (16,4 %) (hyppigst nasofaryngitt). EMA skriver i EPAR at bivirkningsprofilen for iksekizumab ved behandling av aksial spondylartritt er lignende det som er observert i tidligere studier av iksekizumab for andre indikasjoner.																																								
Dagens behandling	Sykehusinnkjøp HF har avtaler på legemidler til behandling av aksial spondylartritt i TNF BIO legemiddelanbudene. Følgende legemidler inngår i avtalen per 01-02-2024: – TNF α -hemmere: etanercept, adalimumab, infliksimab, certolizumab og golimumab. – IL-17-hemmere: sekukinumab (ID2019 120) og bimekizumab (ID2022 145) – JAK-hemmer: tofacitinib (ID2021 093)																																								
Kostnader	En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av iksekizumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.																																								
Merknader	Medisinrådet i Danmark har 26-05-2021 innført iksekizumab, med følgende konklusjon: « <i>Medisinrådet finder det sandsynligt, at effekten og bivirkningerne af ixekizumab er sammenlignelig med adalimumab. Det er det lægemiddel, patienterne bliver behandlet med i dag. Medicinrådet har altså vurderet, at ixekizumab og adalimumab foreløbigt kan betragtes som ligestillede, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.</i> »																																								
Kilder	Preparatomtale - Taltz EMA – EPAR, Assessment report variation - Taltz Medisinrådet (DK) – IxeKizumab (Taltz)																																								

Pristilbud

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

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidler etter 2406a og 2406b anbudene er vist under. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingsår. Rangeringen i TNFBIO anbudet baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP.



Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Dersom ikskizumab (Taltz) innføres vil legemiddelet inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Det antas at en eventuell innføring av ikskizumab (Taltz) trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av særlig betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ikskizumab (Taltz) blir besluttet innført av Beslutningsforum 27.05.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.
- Danmark: innført, juni 2021. «Medicinrådet anbefaler ixekizumab til behandling af biologisk behandlingsnaive og -erfarne patienter med ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA), som er to former for rygsøylegigt. Medicinrådet finder det sandsynligt, at effekten og bivirkningerne af ixekizumab er sammenlignelig med adalimumab. Det er det lægemiddel, patienterne bliver behandlet med i dag. Medicinrådet har altså vurderet, at ixekizumab og adalimumab foreløbigt kan betragtes som ligestillede, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.» Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/lægemedler-og-indikationsudvidelser/i/ixekizumab-taltz-aksial-spondylartrit>
- Skottland (SMC): ikke innført juni 2022. «The submitting company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC.» Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixekizumab-taltz-full-smc2440/>
- England (NICE/NHS): innført med begrensninger, juli 2021. «Ixekizumab is recommended as an option for treating active ankylosing spondylitis that is not controlled well enough with conventional therapy, or active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation (shown by elevated C-reactive protein or MRI) that is not controlled well enough with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), in adults. It is recommended only if: • tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are not suitable or do not control the condition well enough, and • the company provides ixekizumab according to the commercial arrangement.» Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta718>

Vedlegg og lenker:

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

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, 26.06.2024

Sak til beslutning: ID2019_126: Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi, og til behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_126: Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi, og til behandling av voksne med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notatet fra Direktoratet for medisinske produkter og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.06.2024 klarert metoden kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_126 Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.11.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.01.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	25.04.2016/02.06.2020
Rapport ferdigstilt fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP)	22.03.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.06.2024 (nettsiden)
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2023

Sykehusinnkjøps logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	08.03.2024	Endelig rapport mottatt 22.03.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.03.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	25.04.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	07.05.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	61 dager hvorav 46 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 15 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.	

Notat

Til:

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

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 07.05.2024

ID2019_126: Iksekizumab (Taltz) til behandling av voksne med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi og til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs)

Bakgrunn

Det vises til notat fra Legemiddelverket datert 22.03.2024 samt godkjent preparatomtale. I notatet har Legemiddelverket oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om iksekizumab til behandling av aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt og aktiv ankyloserende spondylitt.

Godkjent indikasjon:

Aksial spondylartritt

Ankyloserende spondylitt (radiografisk aksial spondylartritt)

Taltz er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ankyloserende spondylitt som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell terapi.

Ikke-radiografisk aksial spondylartritt

Taltz er indisert til behandling av voksne pasienter med aktiv ikke-radiografisk aksial spondylartritt med objektive tegn på inflammasjon som indikert ved forhøyet CRP og/eller MR-funn, som har respondert utilstrekkelig på ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs).

Taltz er en interleukin-hemmer (IL-hemmer) til subkutan injeksjon som hemmer interleukin 17A. Taltz er innført i spesialisthelsetjenesten, og omfattet av TNFBIO anbudene til behandling av plakkpsoriasis hos voksne (ID2015_055), plakkpsoriasis hos barn over 6 år (ID2019_130) og voksne pasienter med psoriasisartritt (ID2017_084).



I TNFBIO-anbudet for aksial spondylartritt er følgende legemidler med lignende vikrningsmekanisme inkludert:

- sekukinumab (Cosentyx), IL-17A hemmer
- bimekizumab (Bimzelx), IL-17 hemmer

Spesialistgruppen tilknyttet TNFBIO anbudene har gitt innspill til Sykehusinnkjøp i forbindelse med utarbeidelse av prisnotatet, og vurdert Taltz å være tilstrekkelig sammenlignbart med Cosentyx med hensyn på effekt og sikkerhet.

Pristilbud

Eli Lilly har 25.04.2024 tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
168388	Taltz, 80 mg ferdigfylt penn, 1 stk	14 526,20 NOK	
589343	Taltz, 80 mg ferdigfylt sprøyte, 1 stk	14 526,20 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 189 359 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med en vedlikeholdsdosering 80 mg ikskizumab hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Taltz er [redacted] RHF-AUP.

LIS TNF/BIO anbudet

Rangering av legemidler etter 2406a og 2406b anbudene er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av forskjellig dosering. I tabellen under vises kostnad for første og andre behandlingsår. Rangeringen i TNFBIO anbudet baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i RHF-AUP.



Legemiddelkostnad for Taltz (iksekizumab) basert på tilbudspris datert 25.04.2024

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Iksekizumab Taltz			

Behandlingskostnader ved aksial spondyloartritt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2406a/2406b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab Amgevita			
Etanercept Enbrel			
Infliximab i.v. Zessly*			
Tofacitinib Xeljanz 5 mg*			
Infliximab Zessly/Remsima [†] *			
Sekukinumab Cosentyx 150 mg			
Bimekizumab Bimzelx			
Certolizumab Cimzia			
Sekukinumab Cosentyx 300 mg [‡]			
Golimumab Simponi 50mg			

*har kun indikasjon på ankyloserende spondylitt

[‡] kombinasjon Zessly i.v. og Remsima s.c.

[†]ved manglende respons

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.

Dersom Taltz innføres vil legemiddelet inngå i anbud og dermed eventuelt erstatte andre etablerte legemidler. Det antas at en eventuell innføring av Taltz trolig ikke vil medføre budsjettvirkninger av særlig betydning for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Taltz blir besluttet innført av Beslutningsforum 27.05.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.



Informasjon om refusjon av ixekizumab (Taltz) i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Danmark: innført, juni 2021.

«Medicinerådet anbefaler ixekizumab til behandling af biologisk behandlingsnaive og -erfarne patienter med ankyloserende spondylitis (AS) og non-radiografisk aksial spondylartrit (nr-axSpA), som er to former for rygsøjlegigt. Medicinerådet finder det sandsynligt, at effekten og bivirkningerne af ixekizumab er sammenlignelig med adalimumab. Det er det lægemiddel, patienterne bliver behandlet med i dag. Medicinerådet har altså vurderet, at ixekizumab og adalimumab foreløbigt kan betragtes som ligestillede, og anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/i/ixekizumab-taltz-aksial-spondylartrit>

Skottland (SMC): ikke innført juni 2022.

«The submitting company did not present a sufficiently robust economic analysis to gain acceptance by SMC.»

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ixekizumab-taltz-full-smc2440/>

England (NICE/NHS): innført med begrensninger, juli 2021.

«Ixekizumab is recommended as an option for treating active ankylosing spondylitis that is not controlled well enough with conventional therapy, or active non-radiographic axial spondyloarthritis with objective signs of inflammation (shown by elevated C-reactive protein or MRI) that is not controlled well enough with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), in adults. It is recommended only if:

- tumour necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors are not suitable or do not control the condition well enough, and
- the company provides ixekizumab according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta718>

Oppsummering

Spesialistgruppen for TNFBIO-anbudet mener at effekt og sikkerhet ved behandling med Taltz er tilstrekkelig sammelignbart med Cosentyx som er omfattet av TNFBIO anbudene på aksial spondyloartritt.

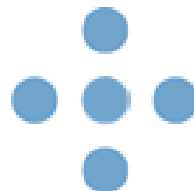
Med tilbudt pris vil Taltz plassere seg i anbudets rangering som vist i tabellene over. Taltz har lignende virkningsmekanisme (IL-17A hemmer) som Cosentyx og Bimzelx.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	08.03.2024	Endelig rapport mottatt 22.03.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.03.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	25.04.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	07.05.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	61 dager hvorav 46 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 15 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 12 dager.	



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 096 – 2024 ID2022_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2022_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

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 ikke til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.
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 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at fenfluramin (Fintepla) ikke innføres til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

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 bruksområde for et allerede innført legemiddel i Nye metoder. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte, ressursbruk samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra UCB Pharma AS (UCB), men DMP har ikke vurdert innsendt kostnad per QALY-analyse fra UCB, da DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam. DMP har vurdert at legemiddelkostnaden for fenfluramin (Fintepla) ikke kan være høyere enn legemiddelkostnaden for cannabidiol (Epidyolex), for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt. DMP har presentert en sammenligning av legemiddelkostnader for fenfluramin (Fintepla) og cannabidiol (Epidyolex).»

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Fintepla ble innført i Beslutningsforum 18.03.2024, med gitte start og stoppkriterier, til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år ([ID2019 111](#)).

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](#)

Sammendrag

Metode

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

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2022_068: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	UCB Pharma AS (UCB)
Preparat	Fintepla
Virkestoff	fenfluramin
ATC-kode	N03AX26
Aktuell indikasjon	Behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.
Virkningsmekanisme	Fenfluramin øker frisettingen av serotonin i hjernen, men den eksakte virkningsmekanismen er ikke kjent. Fenfluramin kan redusere epileptiske anfall ved å virke som en agonist på spesifikke serotoninreseptorer i hjernen, og også ved å virke på sigma-1-reseptoren.
Dosering	Mikstur som tas oralt to ganger daglig. Anbefalt vedlikeholdsdose etter opptitrering er 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn).
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnadssammenligning Nei <input type="checkbox"/>
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
Kommentar	UCB har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner fenfluramin med cannabidiol + klobazam hos pasienter med Lennox-Gastaut syndrom. DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin

	sammenlignet med cannabidiol + klobazam, og har ikke vurdert den innsendte analysen. DMP presenterer i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader for fenfluramin og cannabidiol.
--	---

Sykdom

Lennox-Gastaut syndrom	
Om sykdommen	Lennox-Gastaut syndrom er en alvorlig form for epilepsi. Syndromet starter vanligvis i 3-5 års alder og kan ha mange forskjellige årsaker. Kjønnetegnet er hyppige epileptiske anfall og flere ulike anfallstyper, samt kognitive og atferdsmessige vansker. Forventet levetid er redusert hos de fleste med Lennox-Gastaut syndrom.
Pasientgrunnlag i Norge	Omtrent 8 – 10 nye pasienter får diagnosen Lennox-Gastaut syndrom hvert år i Norge, og det antas å være totalt 200 – 300 norske pasienter med syndromet. Det er rimelig å anta at vel halvparten av pasientene vil være aktuelle for behandling ifølge de medisinske fagekspertene.
Behandling i norsk klinisk praksis	Anfallene er svært vanskelige å behandle. Valproat er gjerne førstevalg, og lamotrigin andrevalg. Andre mye brukte alternativer er rufinamid, topiramet, klobazam eller klonazepam. Det er vanlig å bruke tre legemidler samtidig, og å bytte mellom legemidler over tid. Fra januar 2022 er cannabidiol (Epidyolex), gitt sammen med klobazam, innført med start- og stoppkriterier, og er tilgjengelig som et tredjevalg. Norske medisinske fagekspertene forteller at fenfluramin kan få samme plassering i behandlingen som cannabidiol. Cannabidiol + klobazam er komparator i metodevurderingen.

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av fenfluramin ved Lennox-Gastaut syndrom er undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie, Studie 1601. Resultatene viste en signifikant større reduksjon i fallanfall¹ med fenfluramin enn med placebo. Etter 14 uker behandling i Studie 1601 var median reduksjon i frekvensen av fallanfall 26,5 %-poeng med fenfluramin (0,7 mg/kg/døgn) og 7,6 %-poeng med placebo. Estimert forskjell mellom gruppene var median -19,9 %-poeng (95 % KI -31,0 til -8,7 %-poeng; P = 0,001). Dette er en klinisk relevant effekt ifølge de medisinske fagekspertene.

¹ Anfall (GTK, sekundær GTK, tonisk, atonisk eller tonisk-atonisk) som involverte hele kroppen, overkroppen eller hodet og som medførte fall, skade, sammensynking i en stol eller at pasientens hode treffer en flate, eller som kunne medført fall eller skade avhengig av pasientens posisjon ved tidspunktet for anfallet.

Det finnes ikke studier som direkte sammenligner fenfluramin med komparator cannabidiol. Relativ effekt av fenfluramin vs. cannabidiol er derfor estimert i en nettverksmetaanalyse. I analysen inngår Studie 1601 for fenfluramin og GWKARE3 og GWKARE4 for cannabidiol (subgrupper som også fikk klobazam). Resultatene fra nettverksmetaanalysen gir ikke grunnlag for å hevde at fenfluramin har bedre effekt enn cannabidiol + klobazam, slik UCB gjør i innsendt dokumentasjon. Usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget gjør at det ikke er mulig å konkludere med om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre. Det kan ikke utelukkes at effekten av fenfluramin på reduksjon i fallanfall er dårligere enn effekten av cannabidiol + klobazam.

De hyppigst rapporterte bivirkningene med fenfluramin er redusert appetitt (28 %), fatigue (19 %), øvre luftveisinfeksjon (16 %), somnolens (14 %), diaré (12 %) og oppkast (11 %). Fenfluramin og cannabidiol har ulik bivirkningsprofil, men overordnet ser hyppighet og alvorlighetsgrad av bivirkningene ut til å være på omtrent tilsvarende nivå. Cannabidiol kan gi forhøyede nivåer av leverenzymmer. Hos pasienter som tar fenfluramin er det behov for regelmessig hjerteovervåking.

DMPs vurdering av ressursbruk:

DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam (se over). Legemiddelkostnaden for fenfluramin kan derfor ikke være høyere enn for cannabidiol hvis prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

DMP har sammenlignet årlig legemiddelkostnad for fenfluramin og cannabidiol, basert på maksimal AUP uten mva. Kostnadene er beregnet med en fenfluramin-dosering på 0,7 mg/kg/døgn (maksimalt 26 mg/døgn) og en cannabidiol-dosering på 10 mg/kg/døgn. Dette er i tråd med doseringer som ligger til grunn for estimering av relativ effekt i innsendt NMA, anbefalt vedlikeholdsdosering i preparatomtalene og innspill fra medisinske fageksperter. I tillegg er kostnadene ved en cannabidiol-dosering på 12 mg/kg/døgn og 15 mg/kg/døgn belyst i sammenligningen siden noen norske pasienter står på høyere dose enn 10 mg/kg/døgn i dag, og siden det ikke er kjent hva som vil bli gjennomsnittlig dosering av cannabidiol ved LGS på sikt i norsk klinisk praksis.

Tabell 1 Årlig legemiddelkostnad for intervensjon og komparator. Priser med maksimal AUP uten mva.

	Årlig legemiddelkostnad (NOK)	Årlig merkostnad fenfluramin (NOK)
Fenfluramin	565 574	
Cannabidiol 10 mg/kg/døgn	215 466	+ 350 108
Cannabidiol 12 mg/kg/døgn	258 560	+ 307 014
Cannabidiol 15 mg/kg/døgn	323 199	+ 242 375

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I metodevurderingen av cannabidiol beregnet DMP at populasjonen med Lennox-Gastaut syndrom har et absolutt prognosetap (APT) i området 32 – 52 QALY (1).

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

Hvis legemiddelkostnaden for fenfluramin og cannabidiol er lik, og pasientene får fenfluramin i stedet for cannabidiol, vil det ikke bli budsjettvirkninger av betydning for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk fenfluramin til behandling av Lennox-Gastaut syndrom.

DMPs vurdering av usikkerhet:

Resultatene fra innsendt nettverksmetaanalyse viser stor spredning i effektestimaterne, og DMP mener at usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget ikke gjør det mulig å vurdere om det ene legemidlet har bedre effekt enn det andre. Det kan ikke utelukkes at det er skjevheter i pasientkarakteristika mellom studiene og at dette kan ha betydning for relativ effekt. Usikkerheten er blant annet knyttet til følgende:

- Cannabidiol har markedsføringstillatelse kun som tilleggshandling sammen med klobazam for pasienter med Lennox-Gastaut syndrom. Det er derfor klobazam-subgruppene fra GWPCARE3 og GWPCARE4 som er relevante å sammenligne med fenfluramin. Dette er viktig for vurderingen av relativ effekt siden behandlingseffekten øker når cannabidiol og klobazam tas sammen. Klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4 har imidlertid få pasienter, mangler statistisk styrke og er ikke stratifiserte.
- Pasienter med LGS er en heterogen gruppe med svært stor variasjon i anfallsfrekvens mellom pasientene. Anfallsfrekvensen varierer fra et fåtall fallanfall per 28 dager hos noen av studiepasientene til flere tusen fallanfall i samme periode hos andre pasienter.
- Pasientene i Studie 1601 har brukt flere antiepileptika tidligere (median 7) enn pasientene i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4 (median fra 4,5 til 6).
- Det er mangelfull informasjon om samtidig brukte antiepileptika i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 og GWPCARE4.
- Placeboresponsen er betydelig lavere i Studie 1601 (7,6 %) enn i klobazam-subgruppene i GWPCARE3 (22,7 %) og GWPCARE4 (30,7 %).
- Relevante resultater fra nettverksmetaanalysen er tilgjengelig for kun ett endepunkt (median prosentvis reduksjon i frekvensen av fallanfall)

De beregnede legemiddelkostnadene og kostnadssammenligningen er svært avhengig av antagelser om gjennomsnittlig dosering for henholdsvis fenfluramin og cannabidiol, pasientvekt og fordelingen av pasientpopulasjonen per aldersgruppe. Disse forholdene kan også variere over tid i den norske populasjonen. Dette bidrar til usikkerhet i kostnadssammenligningen.

Helseøkonomi

Pristilbud

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 behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Kostnadseffektivitet

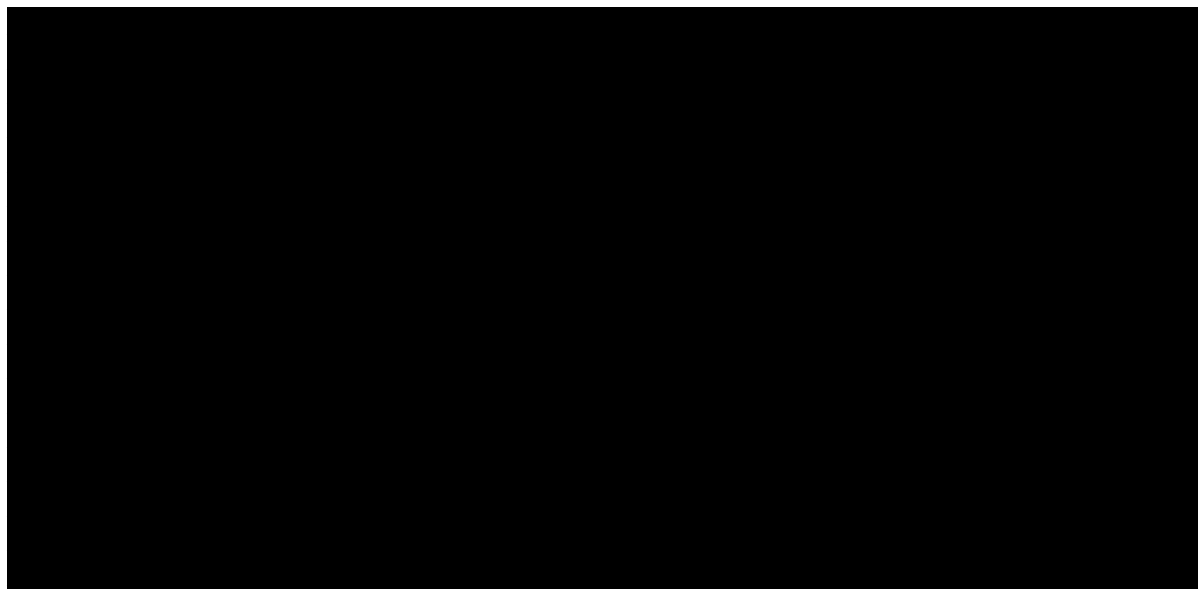
DMP har i metodevurderingen ikke vurdert innsendt kostnad per QALY-analyse fra UCB. I metodevurderingen skriver DMP:

«UCB har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner fenfluramin (Fintepla) med cannabidiol + klobazam hos pasienter med Lennox-Gastauts syndrom (LGS). I innsendt analyse har UCB lagt til grunn mereffekt av fenfluramin (Fintepla) sammenlignet med cannabidiol + klobazam i reduksjon av GTK-anfall basert på NMA. DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam. Dette er basert på tilgjengelige studiedata og innspill fra medisinske fageksperter. DMP har derfor ikke vurdert innsendt kostnad per QALY-analyse fra UCB. DMP presenterer i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader for fenfluramin og cannabidiol.»

DMP skriver videre at det kan ikke utelukkes at effekten av fenfluramin (Fintepla) på reduksjon i fallanfall er dårligere enn effekten av cannabidiol + klobazam, konkluderer med følgende: «DMP

vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam. Legemiddelkostnaden for fenfluramin kan derfor ikke være høyere enn for cannabidiol hvis prioriteringskriteriene skal være oppfylt.»

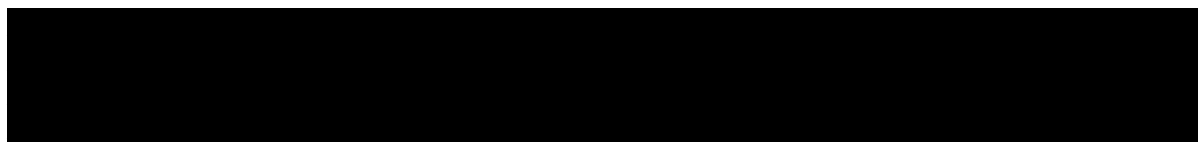
DMP har sammenlignet årlig legemiddelkostnad for fenfluramin (Fintepla) med forskjellige doseringsregimer med cannabidiol (Epidyolex). Resultatene er vist i tabellen under, med legemiddelpriser basert på maksimal AUP inkl. mva. (Merk at i Tabell 1 fra DMP ovenfor er resultatene vist uten mva.).



DMP har vurdert at legemiddelkostnaden for fenfluramin (Fintepla) ikke kan være høyere enn legemiddelkostnaden for cannabidiol (Epidyolex), for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt. Med tilbudte konfidensielle priser er legemiddelkostnaden ved behandling med fenfluramin (Fintepla) [redacted] enn legemiddelkostnaden for behandling med cannabidiol (Epidyolex).

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser. DMP anslår i metodevurderingen at 100 – 150 LGS-pasienter er aktuelle for behandling med fenfluramin (Fintepla) på sikt. Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader dersom 100-150 pasienter erstatter behandling med cannabidiol (Epidyolex) med behandling med fenfluramin (Fintepla).



I forbindelse med budsjettvirkninger skriver DMP følgende: *«I klinisk praksis kan det tenkes at pasienter vil bytte behandling mellom fenfluramin og cannabidiol. Epilepsi ved LGS er vanskelig å behandle, og de medisinske fagekspertene forteller at det er vanlig å bytte mellom ulike legemidler over tid. Effekten kan gjerne vare noen måneder før behandlingen igjen må endres. Ulik virkningsmekanisme for fenfluramin og cannabidiol tilsier at det kan være aktuelt for pasienter å bytte fra det ene legemidlet til det andre. Hvis en eventuell innføring av fenfluramin fører til en økning i den totale behandlingstiden på fenfluramin og cannabidiol til sammen hos norske pasienter, vil dette øke sykehusenes legemiddelbudsjett. Det er imidlertid vanskelig å estimere omfanget av dette.»*

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom fenfluramin (Fintepla) blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.
- Danmark: ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.
- Skottland (SMC): ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.
- England (NICE/NHS): ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Vedlegg og lenker:

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

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 Trude Basso

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

Oslo, 31.07.2024

Sak til beslutning: ID2022_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2022_068: Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notatet fra Direktoratet for medisinske produkter og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 30.07.2024 klarert metoden kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_068 Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.05.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	20.06.2022 oppdatert 30.04.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	13.08.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-01-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-06-2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	03-11-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	26-01-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	07-02-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	16-02-2024
Rapport ferdigstilt	14-06-2024
Total tid hos DMP ²	224 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP³	217 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	84 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	96 dager

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	24.05.2024	Endelig rapport mottatt 14.06.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.05.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.06.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	28.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	36 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 22 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 28.06.2024

ID2022_068: Fenfluramin (Fintepla) til behandling av epileptiske anfall forbundet med Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 14.06.2024 samt godkjent SPC for Fintepla.

Godkjent indikasjon:

Fintepla er indisert til behandling av epileptiske anfall forbundet med Dravets syndrom og Lennox-Gastauts syndrom som tilleggsbehandling til andre antiepileptika hos pasienter fra 2 års alder.

Fintepla ble innført i Beslutningsforum 18.03.2024, med gitte start og stoppkriterier, til behandling av epileptiske anfall assosiert med Dravets syndrom (DS) hos pasienter fra og med 2 år (ID2019_111)¹.

Pristilbud

UCB har 21.06.2024 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	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 835 766 NOK med maks AUP for voksne (pasienter over 18 år), og en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og

¹ <https://www.nyemetoder.no/metoder/fenfluramin-fintepla/>



742 546 NOK med maks AUP for barn (pasienter under 18 år). Månedskostnaden for Fintepla er på [REDACTED] RHF-AUP for henholdsvis voksne og barn.

Årskostnadene er beregnet med en vedlikeholdsdosering på 0,7 mg/kg/døgn med fenfluramin (maksimalt 26 mg/døgn) i henhold til SPC, og basert på en gjennomsnittsvekt for barn på 33 kg og en gjennomsnittsvekt for voksne på 80 kg².

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen ikke vurdert innsendt kostnad per QALY-analyse fra UCB.

I metodevurderingen skriver DMP: «UCB har levert en kostnad per QALY-analyse som sammenligner fenfluramin med cannabidiol + klobazam hos pasienter med Lennox-Gastauts syndrom (LGS). I innsendt analyse har UCB lagt til grunn mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam i reduksjon av GTK-anfall basert på NMA. DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam. Dette er basert på tilgjengelige studiedata og innspill fra medisinske fageksperter. DMP har derfor ikke vurdert innsendt kostnad per QALY-analyse fra UCB. DMP presenterer i stedet en sammenligning av legemiddelkostnader for fenfluramin og cannabidiol.»

DMP skriver videre at det kan ikke utelukkes at effekten av fenfluramin på reduksjon i fallanfall er dårligere enn effekten av cannabidiol + klobazam, konkluderer med følgende:

«DMP vurderer at det på gruppenivå ikke er vist mereffekt av fenfluramin sammenlignet med cannabidiol + klobazam. Legemiddelkostnaden for fenfluramin kan derfor ikke være høyere enn for cannabidiol hvis prioriteringskriteriene skal være oppfylt.»

DMP har sammenlignet årlig legemiddelkostnad³ for fenfluramin (Fintepla) med forskjellige doseringsregimer med cannabidiol (Epidyolex). Resultatene er vist i tabellen under, med legemiddelpriser basert på maksimal AUP inkl. mva.

Preparat	Årskostnad (maks AUP inkl mva)	Differanse
Fenfluramin (Fintepla)	706 967 NOK	-
Cannabidiol (Epidyolex) 10 mg/kg/døgn	269 333 NOK	437 634 NOK
Cannabidiol (Epidyolex) 12 mg/kg/døgn	323 199 NOK	383 768 NOK
Cannabidiol (Epidyolex) 15 mg/kg/døgn	403 999 NOK	302 968 NOK

Legemiddelkostnadene basert på konfidensielle priser (RHF-AUP inkl. mva) er vist under.

Preparat	Årskostnad (RHF AUP inkl mva)	Differanse
Fenfluramin (Fintepla)	[REDACTED]	[REDACTED]
Cannabidiol (Epidyolex) 10 mg/kg/døgn	[REDACTED]	[REDACTED]
Cannabidiol (Epidyolex) 12 mg/kg/døgn	[REDACTED]	[REDACTED]
Cannabidiol (Epidyolex) 15 mg/kg/døgn	[REDACTED]	[REDACTED]

² Gjennomsnittsvektene er basert på samme anslag som i kostnadssammenligningen til DMP.

³ Kostnadsberegningene er basert på aldersfordeling og kroppsvekt, og er ikke sammenlignbare med kostnadsberegninger som kun legger gjennomsnittsvekt til grunn.



Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregninger av budsjettkonsekvenser. DMP anslår i metodevurderingen at 100 – 150 LGS-pasienter er aktuelle for behandling med Fintepla på sikt.

Sykehusinnkjøp har beregnet legemiddelkostnader dersom 100-150 pasienter erstatter behandling med Epidyolex med behandling med Fintepla⁴.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 45 – 65 millioner NOK
Avtalepris mottatt 21.06.2024 inkl. mva.	

I forbindelse med budsjettvirkninger skriver DMP følgende: «I klinisk praksis kan det tenkes at pasienter vil bytte behandling mellom fenfluramin og cannabidiol. Epilepsi ved LGS er vanskelig å behandle, og de medisinske fagekspertene forteller at det er vanlig å bytte mellom ulike legemidler over tid. Effekten kan gjerne vare noen måneder før behandlingen igjen må endres. Ulik virkningsmekanisme for fenfluramin og cannabidiol tilsier at det kan være aktuelt for pasienter å bytte fra det ene legemidlet til det andre. Hvis en eventuell innføring av fenfluramin fører til en økning i den totale behandlingstiden på fenfluramin og cannabidiol til sammen hos norske pasienter, vil dette øke sykehusenes legemiddelbudsjett. Det er imidlertid vanskelig å estimere omfanget av dette.»

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Fintepla blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av fenfluramin (Fintepla) i andre land

Sverige: ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

Danmark: ingen beslutning identifisert for aktuell indikasjon.

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

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

Oppsummering

DMP har vurdert at legemiddelkostnaden for Fintepla ikke kan være høyere enn legemiddelkostnaden for Epidyolex, for at prioriteringskriteriene skal være oppfylt.

Med tilbudte konfidensielle priser er legemiddelkostnaden ved behandling med Fintepla [redacted] enn legemiddelkostnaden for behandling med Epidyolex.

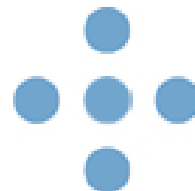
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

⁴ Beregningene er gjort i kostnadsanalysen til DMP som sammenlignet legemiddelkostnaden ved behandling med Fintepla med behandling med Epidyolex. De ulike doseringsregimene med Epidyolex er vektet likt.



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	24.05.2024	Endelig rapport mottatt 14.06.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.05.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	21.06.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	28.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	36 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 22 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 097 – 2024 ID2019_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt
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_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

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. Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason innføres til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.
2. Innføringen er knyttet til en pris-volum-avtale, og det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2024, for denne indikasjonen.

Oslo 19.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

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 daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason innføres til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2024, for denne indikasjonen.

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

Bakgrunn

Saken gjelder vurdering av et nytt bruksområde for allerede innførte legemidler i Nye metoder.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har utarbeidet en metodevurdering jmf. Beslutning i sak 124-19 i møte i Bestillerforum for nye metoder. DMP har oppsummert effekt og sikkerhet i henhold til bestilling.

Vurderingen til DMP tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag. Firmaet har sendt inn en kostnadseffektivitetsanalyse der:

- daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (**DRd**) sammenlignes med
- lenalidomid i kombinasjon med deksametason (**Rd**)

Analysen er basert på MMY3008 (MAIA)-studien, en åpen fase 3 studie som sammenligner effekten av daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (**DRd**) med lenalidomid i kombinasjon med deksametason (**Rd**) til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

DMP har levert en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse for denne bestillingen da studien som viser effekt av DRd i den aktuelle populasjonen har en annen behandling i komparator-armen enn hva som brukes for hovedandelen av pasienter i norsk klinisk praksis. En kort oppsummering av resultater fra firmaets helseøkonomiske analyse hvor DRd er sammenliknet med Rd ble likevel inkludert da resultatene kan gi noe bakgrunnsinformasjon om potensiell helsegevinst av og ressursbruk ved det nye kombinasjonsregimet.

En indirekte sammenlikning mot relevant komparator (VRd) ble ikke levert av Janssen-Cilag. Det ble henvist til en publisert nettverkmetaanalyse der behandling med DRd og Rd er inkludert. DMP støtter Janssen-Cilag i at resultater fra denne er for usikre til å estimere en robust inkrementell kostnadseffektivitetsratio

- Legemidlet er tidligere metodevurdert og **innført** til følgende bruk:

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (23.10.2017) Sak 87-2017:

- Daratumumab (Darzalex®) kan **innføres** til tredjelinjebehandling eller senere behandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose ([ID2016_026](#)).

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (23.10.2017) Sak 88-2017:

- Daratumumab (Darzalex®) kan **innføres** til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose i kombinasjon med bortezomib og deksametason til voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling. ([ID2017_011](#))
- Daratumumab (Darzalex®), etablert praksis med behandling av voksne er midlertidig videreført med nydiagnostisert systemisk lettjede (AL)-amyloidose, i kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og deksametason ([ID2021_009](#), beslutningsdato 22.04.2024).

Legemidlet er tidligere metodevurdert og **ikke innført** til følgende bruk:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.04.2021) Sak 046-2021:

- Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason **innføres ikke** til forbehandling (induksjon) av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. Med tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere relativ effekt mellom ulike behandlingsalternativer. Forbehandling (induksjon) med daratumumab har for høy pris sammenliknet med andre tilgjengelige kombinasjonsbehandlinger. ([ID2019_078](#)), beslutningsdato 26.04.2021.
- I kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling ([ID2019_122](#), beslutningsdato 25.09.2023).

Det er også bestilt en metodevurdering av daratumumab i kombinasjon med lenalidomid hos pasienter med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling (ID2017_010), men produsenten har ikke levert dokumentasjon til metodevurdering og det foreligger ingen beslutning mht innføring.

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

Myelomatose er en form for blodkreft som skyldes ondartet vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmacellene fortrenger andre celler og hindrer produksjon av antistoffer og blodceller. Sykdommen rammer hovedsakelig eldre mennesker og i noe større grad menn.

Alvorlighet og prognosetap

DMP har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

I perioden 2017-2021 ble det årlig diagnostisert mellom 496 og 562 nye tilfeller av myelomatose per år. Av disse var mellom 54 % og 70 % over 70 år (kreftregisterets statistikkbank), og om lag en fjerdedel var over 80 år.

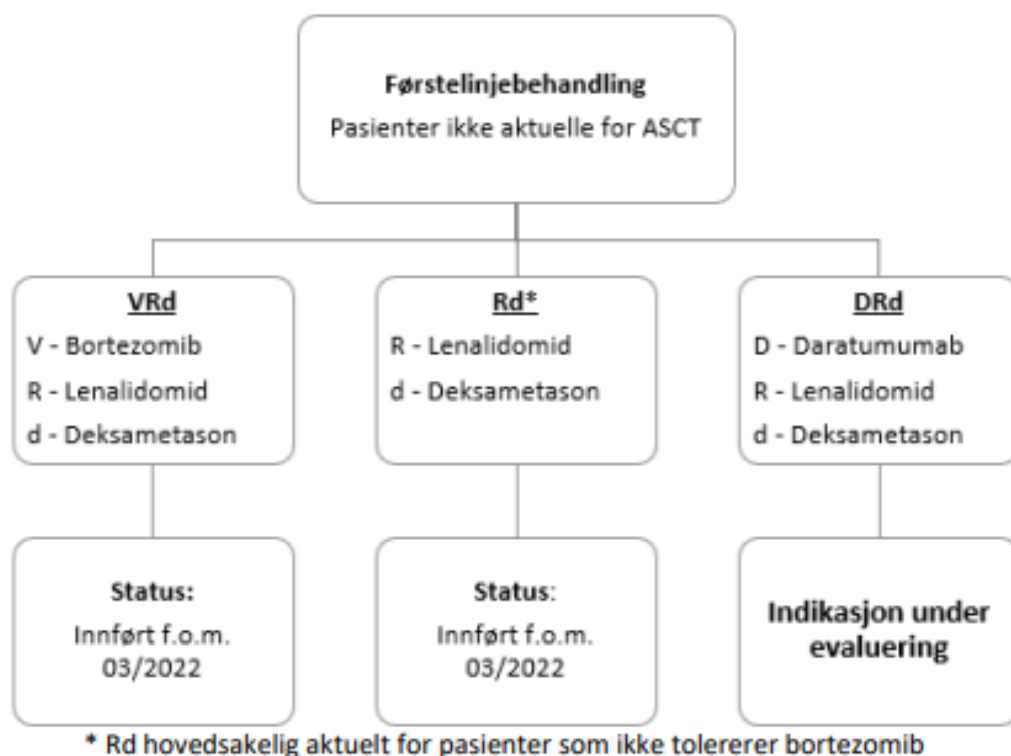
Medisinske fageksperter estimerer at om lag halvparten av alle nydiagnostiserte myelomatosepasienter ikke er aktuelle for behandling med høydose kjemoterapi og autolog stamcelletransplantasjon.

Basert på innspill klinikere anslår DMP at om lag 200 pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvert år ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon, og dermed aktuelle for behandling DRd ved aktuell indikasjon.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Nydiagnostiserte pasienter med myelomatose hvor autolog stamcellebehandling ikke er aktuelt, behandles etter [norske retningslinjer \(Helsedirektoratet, oppdatert 17.april 2024\)](#).

Dagens førstelinjebehandling for pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) ikke er aktuelt, samt metoden under evaluering, beskrives i figuren under.



For pasienter over 70 år anbefales bortezomib (V), lenalidomid (R) og deksametason (d) (VRd) som førstevalg, mens daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (DRd) anses som den beste behandling, men er ikke anbefalt så lenge den ikke er besluttet innført.

Per i dag er VRd og Rd besluttet innført av Beslutningsforum i behandling av den aktuelle populasjonen. Ifølge kliniske eksperter DMP har vært i kontakt med er kombinasjonen VRd foretrukket behandling. Kombinasjonen Rd brukes primært i behandling av skrøpelige eller eldre pasienter, eller pasienter som har polynevropati da dette er en kjent bivirkning ved behandling med bortezomib. Anslagsvis 60-70% av den aktuelle pasientpopulasjonen vil starte behandling med VRd.

Behandling med aktuelt legemiddel

Aktuell indikasjon

Daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Virkningsmekanisme

IgG_{1k} humant monoklonalt antistoff (mAb) som bindes til CD38-proteinet som uttrykkes på overflaten av celler ved ulike typer hematologisk malign sykdom, inkl. klonale plasmaceller ved myelomatose og AL-amyloidose, samt andre celletyper og vev.

Dosering

Dosering: se godkjent [preparatomtalen](#) for daratumumab (Darzalex).

Bivirkninger

For utfyllende informasjon, henvises det til [preparatomtalen](#) for daratumumab (Darzalex).

Effektdokumentasjon

I den innsendte dokumentasjonen er relativ effekt basert på den åpne fase III RCT studien MMY3008 (MAIA) som sammenliknet DRd mot Rd. Studiens primære endepunkt var progresjonsfri overlevelse (PFS), definert som tid fra randomisering til enten sykdomsprogresjon eller død. Sentrale sekundære endepunkt var totaloverlevelse (OS), definert som tid fra randomisering til død, samt responsrater og pasientrapporterte utfall.

- Studien viste en hasardratio (HR) på 0,55 (95 % CI, 0,45 – 0,67) for PFS og en HR på 0,68 (95 % CI, 0,53 – 0,86) for OS ved en median oppfølgingstid på 64 måneder.

DMPs vurdering av nytte

Effekten av DRd sammenliknet mot Rd er dokumentert og gav signifikant bedre totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse hos pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Kontrollarmen i studien gjenspeiler ikke den mest relevante behandlingen i norsk klinisk praksis og DMP vurderer at effektforskjellene som er dokumentert i MAIA-studien har begrenset overførbarhet til norsk klinisk praksis.

DMP vurderer at VRd er behandlingen som primært vil fortrenses om DRd innføres i førstelinjebehandling. Medisinske fageksperter vurderer at DRd er et bedre behandlingsalternativ enn VRd både mht. effekt og bivirkninger, og i samsvar med dette er DRd omtalt som den beste behandlingen i nasjonale behandlingsretningslinjer. Det finnes ikke direkte sammenliknende studier mellom DRd og VRd og relativ effekt må etableres gjennom indirekte sammenlikninger. Vesentlige ulikheter i studiedesign gjør det vanskelig å etablere et relativt effektestimat for DRd mot VRd som er tilstrekkelig robust til å kunne benyttes i en kostnad-per-QALY-analyse.

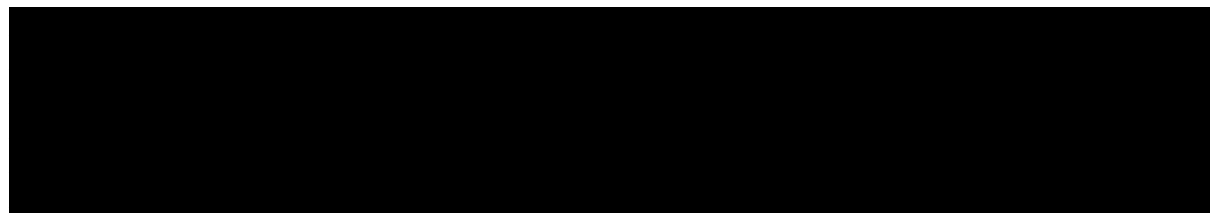
Pristilbud

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.

Beregnet med maks AUP er årskostnaden 1 676 323 NOK og 948 617 NOK for henholdsvis første og påfølgende behandlingsår. Årskostnaden er beregnet med dosering 1800 mg daratumumab (Darzalex) administrert som subkutane injeksjoner ukentlig i 8 uker, deretter annenhver uke i 16 uker, så hver fjerde uke frem til sykdomsprogresjon, i henhold til godkjent preparatomtale. Basert på studiedata forventes det en gjennomsnittlig behandlingstid i aktuell behandlingsslinje på om lag 5 år. Gjennomsnittlig månedskostnad for daratumumab (Darzalex) er om lag [REDACTED] RHF-AUP det første året, og [REDACTED] påfølgende år.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. Janssen-Cilag har levert en helseøkonomisk analyse hvor behandling med DRd er sammenlignet med lenalidomid i kombinasjon med deksametason (Rd). DMP har konkludert med at Rd ikke er en relevant komparator i norsk setting, ettersom behandling med bortezomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (VRd) er standardbehandling for aktuell norsk pasientpopulasjon. DMP har likevel valgt å presentere resultatet fra den innsendte helseøkonomiske analysen til Janssen-Cilag, for å gi noe bakgrunn om mulig helsegevinst, og ressursbruk for metoden og alvorlighet ved dagens standardbehandling.



DMP har ikke validert den innsendte helseøkonomiske modellen eller inputdata som er brukt i denne analysen, f.eks helt avgjørende antagelser rundt framskrivning av overlevelse, type/fordeling av påfølgende behandlinger og verdier for nyttevekter. IKER er kun basert på firmaets forutsetninger, basert på pris 1.

DMP vurderer at dersom VRd hadde blitt benyttet som komparator i den helseøkonomiske analysen, ville helsegevinsten av DRd vært mindre og det absolutte prognosetapet vært lavere. Gitt de samme forutsetningene som ligger til grunn i firmaets innsendte modell ville dermed IKER vært høyere enn det som fremgår av tabellen over, men akkurat hvor mye høyere kan ikke tallfestes.

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

Dialog vedrørende en mulig alternativ avtale har pågått mellom Sykehusinnkjøp HF og Janssen-Cilag for den aktuelle metoden siden april 2022. Janssen-Cilag har foreslått en enkel, tidsbegrenset, volumbasert prisavtale, hvor det tilbys to ulike priser for daratumumab (Darzalex).

- En lavere pris («pris1») gjelder først i hver 12- måneders periode inntil et gitt antall pakninger er solgt, hvorpå prisen settes opp til gjeldende avtalepris («pris 2») for resten av perioden.
- Ved et gitt tidspunkt 5 år etter oppstart av den volumbaserte avtalen, går prisen på daratumumab (Darzalex) 1800mg over til en ren flat rabatt tilsvarende «pris 1», som da

vil omfatte all omsetning av produktet, [REDACTED]

- De øvrige pakningene av daratumumab (Darzalex) vil også bli tilbudt med samme rabattstørrelse etter 5 år.

Sykehusinnkjøp mener i utgangspunktet at en ren flat rabatt ville vært et aktuelt virkemiddel for innføring av DRd til aktuell pasientpopulasjon. [REDACTED]

[REDACTED] Sykehusinnkjøp vurderer derfor at en tidsbegrenset volumbasert avtale kan være egnet for å tilgjengeliggjøre denne aktuelle metoden i spesialisthelsetjenesten.

Konseptgodkjenning

Sykehusinnkjøp henviser til sak 72-2024 i interregionalt fagdirektørmøte 27.05.2024, hvor det ble gitt tilslutning til at Sykehusinnkjøp går videre med en tidsbegrenset volumbasert avtale, med følgende føringer:

- Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, varighet av avtalen og hvordan avtalen kan håndteres ved et anbud mm.
- Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.
- En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden

[REDACTED] punkter fra konseptgodkjenningen er hensyntatt i avtaleforslaget.

Sykehusinnkjøp HF sin vurdering

Sykehusinnkjøp vurderer at en tidsbegrenset volumbasert avtale med overgang til flat rabatt kan gjøre det mulig at daratumumab (Darzalex) kan innføres til aktuell indikasjon til en pris som er i tråd med prioriteringskriteriene. Det er enighet om volum for pris 1, med utgangspunkt i DMP sin rapport. Det er fremforhandlet en pris i trinn 1, men fordi det ikke er utført en kostnad-nytteanalyse med norsk PICO er det kun utført tentative vurderinger om den tilbudte pris 1 kan anses som kostnadseffektiv. Et forhåndsbestemt tidspunkt for avslutning av avtalen muliggjør en volumbasert prisavtale også når behandlingsvarigheten er flere år, slik det er forventet med den aktuelle metoden.

Sykehusinnkjøp har tidligere erfaring med enkle volumbaserte avtaler, eksempelvis Tecentriq til behandling av småcellet lungekreft (ID2019_044) og RoActemra til behandling av kjempecellearrtritt (ID2020_098/ID2017_023), men har ikke tidligere gjennomført avtaler med så lang behandlingsvarighet per pasient. Rent praktisk vurderer Sykehusinnkjøp at avtalen, slik den er foreslått med tidsbegrensning, ikke skiller seg vesentlig fra en vanlig volumbasert avtale mht. oppfølging og gjennomføring.

Utforming av foreslått avtale

Detaljer om volumoppfølging, avtalevarighet og innslagspunkt for endring fra «pris 1» til «pris 2» vil inngå som et bilag til rammeavtalen.

Den fremforhandlede avtalen tar utgangspunkt i et pakningsvolum som samsvarer med årlig pasientantall og behandlingsvarighet som DMP har lagt til grunn for budsjettberegningene i metodevurderingen. Ettersom behandlingsvarighet per pasient er lang, vil avtalt volum som selges til «pris 1» øke år for år gjennom avtaleperioden, i takt med at det er flere nye pasienter som starter behandlingen enn det er pasienter som avslutter behandlingen. Dersom det oppstår en konkurransesituasjon i et fremtidig anbud som resulterer i en annen vinner enn daratumumab

(Darzalex), vil oppnådd årlig volum «fryses» og gjelde for den resterende avtaleperioden inntil volumavtalen avsluttes og går over til en flat rabatt, 5 år etter oppstart av volumavtalen.

Pakningssalget vil følges opp etterskuddsvis i Farmastat av avtaleforvalter (Sykehusinnkjøp). Når antall pakninger solgt fra grossist til apotek tilsier at volumet nærmer seg forhåndsavtalt nivå, vil avtaleforvalter initiere prisendring fra «pris 1» til «pris 2».

Det er enighet mellom leverandør og Sykehusinnkjøp om avtaleteksten.

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har fremforhandlet en alternativ prisavtale for daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon. [REDACTED]

Sykehusinnkjøp vurderer ut over dette at den foreslåtte avtalen er gjennomførbar og tilstrekkelig treffsikker mht. det avtalte volumet.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan behandlingen tas i bruk fra 01.10.2024 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Innført 21.04.2022. «NT-rådets rekommendation till regionerna är: att Darzalex kan användas i kombination med lenalidomid och dexametason eller med bortezomib, melfalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation»
- Danmark: Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (DaraBorMelPred) ble 23.06.2021 besluttet innført til behandling av nydiagnostiserte pasienter med myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.
 - «Medicinrådet anbefaler daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.»
 - Daratumumab ble besluttet ikke innført i Danmark ved indikasjonen som er omfattet av dette prisnotatet 25.03.2023 og 24.01.2024. Medicinrådet vurderte en indirekte sammenligning av DRd versus VRd og kom frem til en QALY gevinst på 0.07.
 - «Medicinrådet anbefaler ikke daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) til nydiagnosticerede patienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte. Prislejet er allerede meget højt for DaraBorMelPred, og DaraLenDex er dyrere end DaraBorMelPred og væsentligt dyrere end BorLenDex.»
- Skottland (SMC): Besluttet ikke innført 10.02.2020. «daratumumab (Darzalex®) is not recommended for use within NHSScotland (...) 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.»
- England (NICE/NHS): Besluttet innført 25.10.2023. «Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated multiple myeloma in adults, when an autologous stem cell transplant is unsuitable. The most likely cost-effectiveness estimates for daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone are within the range that NICE normally considers an acceptable use of NHS resources, so it is recommended.»

Vedlegg og lenker:

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



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 Trude Basso

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

Oslo, 05.08.2024

Sak til beslutning: ID2019_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen fra Direktoratet for medisinske produkter og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF til gjennomgang. Alle medlemmene har den 30.07.2024 klarert metoden kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver



Sekretariatet for Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Besøksadresse: Helse Sør-Øst RHF, Grev Wedels plass 5, Oslo

ID2019_079 Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.06.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.08.2019
MT legemiddel/MT aktuell indikasjon	20.05.2016/19.11.2018
DMP mottatt dokumentasjon fra firma	16.03.2022
Rapport fra DMP ferdigstilt	22.02.2023
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	31.08.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	28.11.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	08.12.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	03.04.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	21.06.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	572 dager hvorav 483 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 89 dager.

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 21.06.2024

ID2019_079: Daratumumab (Darzalex) i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 22.02.2023 samt godkjent SPC for Darzalex. Det ble i denne saken levert en kostnad-per-QALY-analyse, men DMP vurderte at denne analysen benyttet en komparator som ikke var relevant for norske forhold. Metodevurderingen fra DMP inneholder derfor kun en oppsummering av effekt og sikkerhet av behandling daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (DRd) ved aktuell indikasjon. DMP har i tillegg valgt å presentere resultatet fra den innsendte helseøkonomiske analysen, og presentert egne vurderinger rundt potensiell helsegevinst, ressursbruk og alvorlighet for metoden.

Godkjent indikasjon:

Daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt.

Basert på innspill klinikere anslår DMP at om lag 200 pasienter med nydiagnostisert myelomatose hvert år ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon, og dermed aktuelle for behandling DRd ved aktuell indikasjon.

Daratumumab er tidligere besluttet innført ved følgende indikasjoner:

- Som tredjelinjebehandling eller senere behandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose (ID2016_026, beslutningsdato 23.10.2017).
- I kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose hos voksne pasienter som har fått minst én tidligere behandling (ID2017_011, beslutningsdato 23.10.2017).



- Beslutning om midlertidig videreføring av etablert praksis med behandling av voksne med nydiagnostisert systemisk lett kjede (AL)-amyloidose, i kombinasjon med syklofosamid, bortezomib og deksametason (ID2021_029, beslutningsdato 22.04.2024).

Daratumumab er i tillegg besluttet *ikke* innført ved følgende indikasjoner:

- I kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av myelomatose hos voksne som har mottatt minst én tidligere behandling (ID2019_122, beslutningsdato 25.09.2023).
- I kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason til forbehandling (induksjon) av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (ID2019_078, beslutningsdato 26.04.2021).

Pristilbud

Janssen-Cilag har 03.04.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser for en alternativ prisavtale:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva. «pris 1»	RHF-AUP inkl. mva. «pris 2» [^]
185054	Darzalex 1800mg, 1 hetteglass	72 770,60 NOK		

[^]RHF-AUP med «pris 2» er i den alternative avtalen den til enhver tid gjeldende avtaleprisen i inngått rammeavtale. Prisen i tabellen over tilsvarende kommende avtalepris i anskaffelsen 2407 onkologi (fra 01.10.2024), men vil kunne variere opp mot beslutningspris.

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt RHF-AUP («pris 1») det første behandlingåret, og [REDACTED] NOK alle påfølgende år. Beregnet med maks AUP er årskostnaden 1 676 323 NOK og 948 617 NOK for henholdsvis første og påfølgende behandlingår. Årskostnaden er beregnet med dosering 1800 mg daratumumab administrert som subkutane injeksjoner ukentlig i 8 uker, deretter annenhver uke i 16 uker, så hver fjerde uke frem til sykdomsprogresjon, i henhold til SPC. Basert på studiedata forventes det en gjennomsnittlig behandlingstid i aktuell behandlinglinje på om lag 5 år.

Gjennomsnittlig månedskostnad for Darzalex er om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP det første året, og [REDACTED] påfølgende år.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken. Janssen-Cilag har levert en helseøkonomisk analyse hvor behandling med DRd er sammenlignet med lenalidomid i kombinasjon med deksametason (Rd). DMP har konkludert med at Rd ikke er en relevant komparator i norsk setting, ettersom behandling med bortezomib i kombinasjon med lenalidomid og deksametason (VRd) er standardbehandling for aktuell norsk pasientpopulasjon. DMP har likevel valgt å presentere resultatet fra den innsendte helseøkonomiske analysen til Janssen-Cilag, for å gi noe bakgrunn om mulig helsegevinst, ressursbruk og alvorlighet for metoden.



Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) i Janssen-Cilag's analyse
Maks AUP uten mva.	1 610 341 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 03.04.2024 uten mva.	
Absolutt prognosetap	6,2 QALYs

DMP vurderer at dersom VRd hadde blitt benyttet som komparator i den helseøkonomiske analysen, ville helsegevinsten av DRd vært mindre og det absolutte prognosetapet vært lavere. Gitt de samme forutsetningene som ligger til grunn i firmaets innsendte modell ville dermed IKER vært høyere enn det som fremgår av tabellen over, men akkurat hvor mye høyere kan ikke tallfestes.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet følgende budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett det femte året etter eventuell innføring dersom 200 pasienter iverksetter behandling med DRd ved aktuell indikasjon årlig.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	709 millioner NOK
Avtalepris mottatt 03.04.2024 inkl. mva.	

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

Dialog vedrørende en mulig alternativ avtale har pågått mellom Sykehusinnkjøp HF og Janssen-Cilag for den aktuelle metoden siden april 2022. Janssen-Cilag har foreslått en enkel, tidsbegrenset, volumbasert prisavtale, hvor det tilbys to ulike priser. En lavere pris («pris1») gjelder først i hver 12-måneders periode inntil et gitt antall pakninger er solgt, hvorpå prisen settes opp til gjeldende avtalepris («pris 2») for resten av perioden. Ved et gitt tidspunkt 5 år etter oppstart av den volumbaserte avtalen, går prisen på Darzalex 1800mg over til en ren flat rabatt tilsvarende «pris 1», som da vil omfatte all omsetning av produktet, [REDACTED]. De øvrige pakningene av Darzalex vil også bli tilbudt med samme rabattstørrelse etter 5 år.

Sykehusinnkjøp mener i utgangspunktet at en ren flat rabatt ville vært et aktuelt virkemiddel for innføring av DRd til aktuell pasientpopulasjon. [REDACTED]

[REDACTED] Sykehusinnkjøp vurderer derfor at en tidsbegrenset volumbasert avtale kan være egnet for å tilgjengeliggjøre denne aktuelle metoden i spesialisthelsetjenesten.

Konseptgodkjenning

Vi viser til sak i interregionalt fagdirektørmøte 27.05.2024, hvor det ble gitt tilslutning til at Sykehusinnkjøp går videre med en tidsbegrenset volumbasert avtale, med følgende føringer:



- Forutsetning for inngåelse av avtale er at man i forhandlingene kommer fram til et kostnadseffektivt nivå som innbefatter enighet om pris og volum, varighet av avtalen og hvordan avtalen kan håndteres ved et anbud mm.
- Etterskuddsvis registrering eller reevaluering skal ikke ligge til grunn.
- En forutsetning for å legge vekt på volumrabatt som skal sikre kostnadseffektivitet for de aktuelle indikasjonene, er at volumet med lav pris legges først i avtaleperioden

punkter fra konseptgodkjenningen er hensyntatt i avtaleforslaget.

Sykehusinnkjøp HF sin vurdering

Sykehusinnkjøp vurderer at en tidsbegrenset volumbasert avtale med overgang til flat rabatt kan gjøre det mulig at daratumumab kan innføres til aktuell indikasjon til en pris som er i tråd med prioriteringskriteriene. Det er enighet om volum for pris 1, med utgangspunkt i DMP sin rapport. Det er fremforhandlet en pris i trinn 1, men fordi det ikke er utført en kostnad-nytte-analyse med norsk PICO er det kun utført tentative vurderinger om den tilbudte pris 1 kan anses som kostnadseffektiv. Et forhåndsbestemt tidspunkt for avslutning av avtalen muliggjør en volumbasert prisavtale også når behandlingsvarigheten er flere år, slik det er forventet med den aktuelle metoden.

Sykehusinnkjøp har tidligere erfaring med enkle volumbaserte avtaler, eksempelvis Tecentriq til behandling av småcellet lungekreft (ID2019_044) og RoActemra til behandling av kjempecelleartritt (ID2020_098/ID2017_023), men har ikke tidligere gjennomført avtaler med så lang behandlingsvarighet per pasient. Rent praktisk vurderer Sykehusinnkjøp at avtalen, slik den er foreslått med tidsbegrensning, ikke skiller seg vesentlig fra en vanlig volumbasert avtale mht. oppfølging og gjennomføring.

Utforming av foreslått avtale

Detaljer om volumoppfølging, avtalevarighet og innslagspunkt for endring fra «pris 1» til «pris 2» vil inngå som et bilag til rammeavtalen.

Den fremforhandlede avtalen tar utgangspunkt i et pakningsvolum som samsvarer med årlig pasientantall og behandlingsvarighet som DMP har lagt til grunn for budsjettberegningene i metodevurderingen. Ettersom behandlingsvarighet per pasient er lang, vil avtalt volum som selges til «pris 1» øke år for år gjennom avtaleperioden, i takt med at det er flere nye pasienter som starter behandlingen enn det er pasienter som avslutter behandlingen. Dersom det oppstår en konkurransesituasjon i et fremtidig anbud som resulterer i en annen vinner enn Darzalex, vil oppnådd årlig volum «fryses» og gjelde for den resterende avtaleperioden inntil volumavtalen avsluttes og går over til en flat rabatt, 5 år etter oppstart av volumavtalen.

Pakningssalget vil følges opp etterskuddsvis i Farmastat av avtaleforvalter (Sykehusinnkjøp). Når antall pakninger solgt fra grossist til apotek tilsier at volumet nærmer seg forhåndsavtalt nivå, vil avtaleforvalter initiere prisendring fra «pris 1» til «pris 2».

Det er enighet mellom leverandør og Sykehusinnkjøp om avtaleteksten.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan behandlingen tas i bruk fra 01.10.2024 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av daratumumab (Darzalex) i andre land

Sverige: Innført 21.04.2022¹.

«NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att Darzalex kan användas i kombination med lenalidomid och dexametason eller med bortezomib, melfalan och prednison för behandling av vuxna patienter med nyligen diagnostiserat multipelt myelom och som inte är lämpliga för autolog stamcellstransplantation»

Danmark: Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, melfalan og prednison (DaraBorMelPred) ble 23.06.2021 besluttet innført til behandling av nydiagnostiserte pasienter med myelomatose som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon².

«Medicinrådet anbefaler daratumumab i kombination med bortezomib, melphalan og prednison til nydiagnostiserte pasienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.»

Daratumumab ble besluttet ikke innført i Danmark ved indikasjonen som er omfattet av dette prisnotatet 25.03.2023 og 24.01.2024³.

«Medicinrådet anbefaler ikke daratumumab i kombination med lenalidomid og dexamethason (DaraLenDex) til nydiagnostiserte pasienter med knoglemarvskræft, som ikke er egnede til højdosis kemoterapi med stamcellestøtte.

Prislejet er allerede meget højt for DaraBorMelPred, og DaraLenDex er dyrere end DaraBorMelPred og væsentligt dyrere end BorLenDex.»

Skottland (SMC): Besluttet ikke innført 10.02.2020⁴.

«daratumumab (Darzalex®) is not recommended for use within NHSScotland (...) 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.»

¹ [https://samverkanlakemedel.se/download/18.25cdd0fd18e65a1a5d02e1d2/1650529785060/Darzalex-\(daratumumab\)-220421.pdf](https://samverkanlakemedel.se/download/18.25cdd0fd18e65a1a5d02e1d2/1650529785060/Darzalex-(daratumumab)-220421.pdf)

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/d/daratumumab-i-komb-med-bortezomib-melphalan-og-prednison-nydiagnostiserede-voksne-med-myelomatose-som-ikke-er-egnet-til-hojdosis-kemoterapi-med-stamcelleterapi>

³ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/d/daratumumab-darzalex-i-kombination-med-lenalidomid-og-dexamethason-knoglemarvskraeft>

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/daratumumab-darzalex-nonsub-smc2269/>



England (NICE/NHS): Besluttet innført 25.10.2023⁵.

«Daratumumab with lenalidomide and dexamethasone is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated multiple myeloma in adults, when an autologous stem cell transplant is unsuitable.

The most likely cost-effectiveness estimates for daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone are within the range that NICE normally considers an acceptable use of NHS resources, so it is recommended.”

Oppsummering

Sykehusinnkjøp har fremforhandlet en alternativ prisavtale for daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason til behandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som ikke er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

. Sykehusinnkjøp vurderer ut over dette at den foreslåtte avtalen er gjennomførbar og tilstrekkelig treffsikker mht. det avtalte volumet.

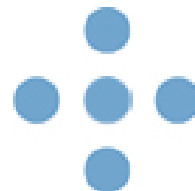
Dersom daratumumab i kombinasjon med lenalidomid og deksametason blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan behandlingen tas i bruk fra 01.10.2024 for aktuell indikasjon.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Morten Søndena
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	28.11.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	08.12.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	03.04.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	21.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	572 dager hvorav 483 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 89 dager.	

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta917/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 098 – 2024 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) - ny pris

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_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) - 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. Bulevirdid (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 19.08.2024

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) - ny pris.

Notat

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

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

Dato: 19.08.2024

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 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) - 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 bulevirtid (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 pristilbud til 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 bulevirtid (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.

Tidligere beslutning i Beslutningsforum 18.03.2024:

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.

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 fageksperter 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 fageksperter 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.

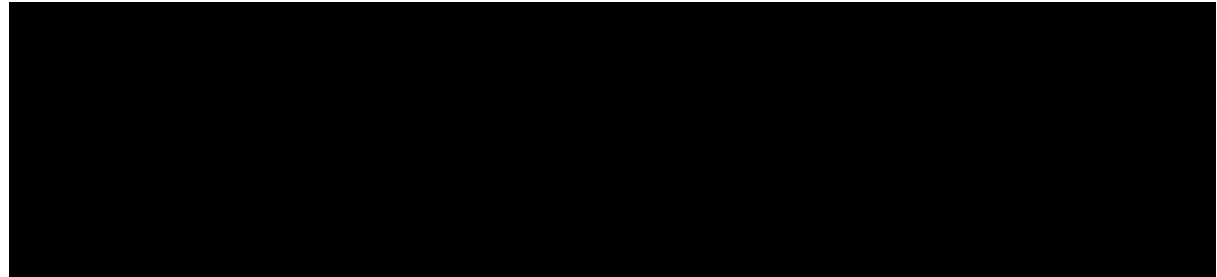
Valg av nyttevekter påvirker ikke IKER i vesentlig grad, men påvirker beregningen av alvorlighet. De medisinske fagekspertene mener det vil være hensiktsmessig og mulig å utarbeide start- og stoppkriterier for bruk av bulevirtid (Hepcludex) dersom legemiddelet innføres.

Pristilbud

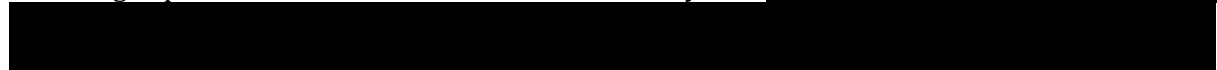
Pristilbud, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser: Leverandør Gilead har etter prisforhandlinger tilbudt en rabattert pris som er konfidensiell jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2. Denne prisen legges til grunn for beregning av behandlingstkostnader, kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Scenarioanalyser

DMP har utført flere scenarioanalyser. Fibrosegrad ved behandlingsstart har størst betydning for beregnet IKER, som beskrevet ovenfor under vurdering av usikkerhet. I *scenarioanalyse 4: Fibrosegrad ved behandlingsstart*, har DMP benyttet responsrater for pasienter med cirrhose og pasienter uten cirrhose og vektet resultatet. DMP 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).



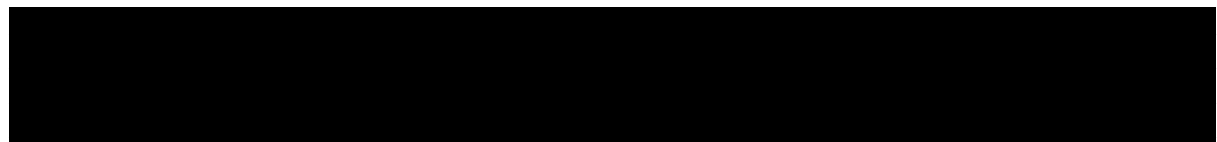
Med inngitt pristilbud viser de helseøkonomiske analysene



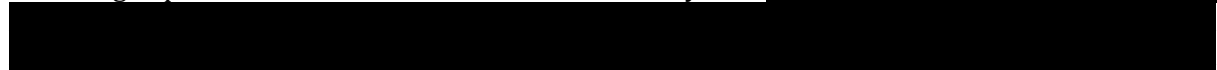
DMP vurderer totalt sett at det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen.

Budsjettkonsekvenser

DMP antar at 15 pasienter starter behandling første år etter innføring. 10 pasienter per år i påfølgende år. DMP har kun oppdatert budsjettkonsekvensanalysen for legemiddelkostnader, og har beregnet følgende budsjettkonsekvenser dersom behandling med bulevirtide (Hepcludex) innføres:



Med inngitt pristilbud viser de helseøkonomiske analysene



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

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom bulevirtide (Hepcludex) blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.2024.

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)
- 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/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. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til [metodevurderingen](#)

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)_Ny pris

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
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.06.2024
Beslutning i Beslutningsforum	26.08.2024

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP		Negativ beslutning i Beslutningsforum 18.03.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.03.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.05.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	11.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	86 dager hvorav 58 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 28 dager.	

Notat

Til:

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 11. juni 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 beslutning i Beslutningsforum 18.03.2024 (1):

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.

Videre vises det til metodevurderingsrapport fra Statens Legemiddelverk (SLV) (2) datert 19.12.2023, samt godkjent SPC (3) for bulevirtide (Hepcludex), hvor SLV har vurdert prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av bulevirtide i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum.

Videre skriver SLV følgende om aktuelle pasienter, og start- og stopp-kriterier (2):

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.



Godkjent indikasjon (3):

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

Pristilbud

Gilead har 14.05.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

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

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 1 096 534 NOK 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 [redacted] RHF-AUP.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2020_041):

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	16.02.2024		
2 (dette)	11.06.2024		

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 14.05.2024 uten mva.	

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

Scenarioanalyse

SLV har utført scenarioanalyse for fibrosegrad ved behandlingsstart. DMP skriver følgende om scenario 4 (2):

Medisinske fagekspertter 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	47% med levercirrhose basert på fordeling i MYR301	75% med levercirrhose Respons basert på subgruppe 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 i 5. budsjettår dersom behandling med bulevirtide (Hepcludex) innføres:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	30 983 333 MNOK
Avtalepris mottatt 14.05.2024 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom bulevirtide (Hepcludex) blir besluttet innført av Beslutningsforum 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.24.

Informasjon om refusjon av bulevirtide (Hepcludex) i andre land

Sverige, innført 01.11.2022 (4):

«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 (5):

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 (6):

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 26.08.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.10.24.

Med inngitt pristilbud viser de helseøkonomiske analysene

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

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

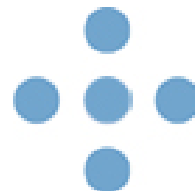
Linda Che Tran
Rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP		Negativ beslutning i Beslutningsforum 18.03.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.03.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.05.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	11.06.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	86 dager hvorav 58 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 28 dager.	



Kilder:

1. <https://www.nyemetoder.no/metoder/bulevirtide-hepcludex/>
2. https://www.nyemetoder.no/48d460/contentassets/d1c359f96303485f9583b5d0443e9268/id2020_041_bulevirtid_-hepcludex_-kronisk-hepatitt-d-subgruppe---hurtig-metodevurdering-offentlig-versjon.pdf
3. https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_no.pdf
4. <https://janusinfo.se/ntradet/samverkanlakemedelstartsida/produktinfo/hepcludexbulevirtid.4.722d04cf175c8613c9d90b1d.html>
5. <https://scottishmedicines.org.uk/media/7451/bulevirtide-hepcludex-final-feb-2023-for-website.pdf>
6. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta896/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 26.08 2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 099 – 2024 Gjennomføring av forordning (EU) 2021/2282 og gjennomføringsrettsakt (forordning (EU) 2014/1381) om medisinske metodevurderinger i norsk rett

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

Helse- og omsorgsdepartementet sendte den 28.05.2024 på høring forslag til gjennomføring i norsk rett av forordning 2021/2282 om medisinske metodevurderinger og gjennomføringsforordning 2024/1381. Alle aktørene i Nye metoder er høringsinstanser med innspillfrist 27.09.2024.

HTA-forordningen legger grunnlaget for samarbeid i EØS om felles metodevurderinger av relativ klinisk effekt og sikkerhet (Joint Clinical Assessments), samt felles vitenskapelig rådgivning for utviklere av helseteknologi (Joint Scientific Consultations).

HTAR – Health Technology Assessment Regulation (HTAR) 2021/2282 implementeres i hele EØS, inkludert Norge, fra 12. januar 2025.

Denne datoen blir starten på et lovpålagt europeisk samarbeid om metodevurderinger av relativ effekt og sikkerhet basert på dokumentasjonspakke med klinisk dokumentasjon levert til det europeiske HTA-Sekretariatet av firma. HTA-forordningen etablerer et rammeverk og prosedyrer for samarbeid i EØS om metodevurderinger. Den fastsetter felles regler for samarbeid og kommunikasjon samt bruk av metoder for felles metodevurderinger av medisinske produkter.

HTA-forordningen påvirker ikke den nasjonale enekompetansen, som beslutninger om prisfastsettelse og refusjon, eller nasjonal kompetanse som vedrører forvaltning og finansiering av helsetjenester og behandling.

Metodevurdering er i HTA-forordningen definert som en vitenskapelig, evidensbasert prosess, som gir mulighet til å vurdere den relative effekten av nye eller eksisterende legemidler og medisinsk utstyr (medisinske produkter).

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tar saken til orientering

Oslo, 26.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg:

1. Høring - gjennomføring av forordning. Høringsfrist 27092024
2. Regulation (EU) 2021/2282 of the European parliament and of the council of 15 December 2021 on health technology assessment and amending directive 2011/24/EU

Høring

Gjennomføring av forordning (EU) 2021/2282
og gjennomføringsrettsakt (forordning (EU) 2014/1381)
om medisinske metodevurderinger i norsk rett

-

Forslag til endringer i forskrift 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler til mennesker (legemiddelforskriften) og forskrift 9. mai 2021 nr. 1476 om medisinsk utstyr

Høringsfrist: 27. september 2024

Innhold

1. Innledning.....	3
2. Bakgrunn	3
3. Gjeldende rett	5
3.1 Medisinske produkter	5
3.2 Markedstilgang for medisinske produkter.....	7
3.3 Metodevurdering på nasjonalt nivå	8
3.4 Medisinske produkter finansiert av folketrygden.....	8
3.5 Behandlingsmetoden for folketrygdfinansierte legemidler	9
3.6 Nye metoder i spesialisthelsetjenesten	9
3.7 Legemiddelpolitiske mål	10
4. Forordning (EU) 2021/2282.....	10
4.1 Om HTA-forordningen.....	10
4.2 Fortale	12
4.3 Generelle bestemmelser.....	12
4.4 Felles arbeid for metodevurderinger	13
4.4.1 Felles kliniske vurderinger.....	13
4.4.2 Felles vitenskapelige konsultasjoner	16
4.4.3 Identifisering av nye medisinske produkter.....	16
4.4.4 Frivillig samarbeid om metodevurderinger	16
4.5 Generelle regler for felles kliniske vurderinger.....	16
4.6 Støtteramme.....	17
4.7 Avsluttende bestemmelser.....	17
4.8 Vedlegg.....	17
4.9 Gjennomføringsrettsakter	17
5. Forordning (EU) 2024/1381 – gjennomføringsrettsakt.....	18
6. Departementets vurderinger og forslag	20
7. Økonomiske og administrative konsekvenser	20
8. Utkast til forskrift	21

1. Innledning

Helse- og omsorgsdepartementet sender med dette på høring forslag til endringer i forskrift 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler til mennesker (heretter legemiddelforskriften) og forskrift 9. mai 2021 nr. 1476 om medisinsk utstyr. Høringen inneholder forslag til forskriftsendringer for å gjennomføre forordning (EU) 2021/2282 om medisinske metodevurderinger (Health Technology Assessment – HTA), samt gjennomføringsrettsakt (forordning (EU) 2014/1381x) om felles kliniske vurderinger av legemidler, i norsk rett.

Forordning (EU) 2021/2282 (Health Technology Assessment Regulation – HTAR, heretter HTA-forordningen) ble vedtatt 15. desember 2021 og får anvendelse i EU fra 12. januar 2025.¹ HTA-forordningen anses EØS-relevant og arbeidet med å innlemme HTA-forordningen i EØS-avtalen pågår.

HTA-forordningen inneholder hjemmelsgrunnlag for gjennomføringsrettsakter, hvorav seks skal være på plass før HTA-forordningen kommer til anvendelse. Gjennomføringsrettsakt (forordning (EU) 2024/1381) er en av disse.² Den ble vedtatt 23. mai 2024. Denne gjennomføringsrettsakten vil få anvendelse i EU fra 12. januar 2025. Arbeidet med å innlemme gjennomføringsrettsakten i EØS-avtalen pågår.

HTA-forordningen innebærer at man på et europeisk nivå skal gjennomføre felles vurderinger for relativ klinisk effekt og sikkerhet – felles kliniske vurderinger (Joint Clinical Assessments – JCA).

2. Bakgrunn

Metodevurdering er i HTA-forordningen definert som en vitenskapelig, evidensbasert prosess, som gir mulighet til å vurdere den relative effekten av nye eller eksisterende legemidler og medisinsk utstyr (medisinske produkter), se punkt 4.2.

Metodevurdering kan omfatte både kliniske og ikke-kliniske aspekter av medisinske produkter. Det er pekt på ni mulige områder til vurdering, hvorav fire er kliniske og fem er ikke-kliniske. De fire kliniske vurderingsområdene omfatter identifikasjon av nåværende medisinske produkter for et helseproblem, teknisk karakteristikk av det medisinske produktet som vurderes, produktets relative sikkerhet og produktets relative kliniske effekt. De fem ikke-kliniske vurderingsområdene omfatter økonomiske, etiske, organisatoriske, sosiale og juridiske konsekvenser. HTA-forordningen omhandler et samarbeid for felles vurdering av de fire kliniske vurderingsområdene. Ikke-kliniske

¹ [Publications Office \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32021R2282)

² [Implementing regulation - EU - 2024/1381 - EN - EUR-Lex \(europa.eu\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32024R1381)

vurderinger, som for eksempel økonomiske aspekter i en vurdering av offentlig refusjon for legemidler, er ikke en del av HTA-forordningen.

Et harmonisert regelverk i EØS er nødvendig for norsk deltakelse i de felles samarbeidsprosedyrene for metodevurdering av medisinske produkter, og det er derfor ønskelig at HTA-forordningen kommer til anvendelse i Norge fra samme tidspunkt.

Utviklingen av medisinske produkter er en viktig drivkraft for økonomisk vekst og innovasjon i EU. Helserelaterte utgifter står for rundt ti prosent av EUs bruttonasjonalprodukt.

Kommisjonen og Rådet for Den europeiske union fastslo i 2004 at metodevurdering var en politisk prioritering, og anerkjente et akutt behov for å etablere et europeisk nettverk for metodevurderinger. Dette medførte oppstarten av EUnetHTA (the European Network for Health Technology Assessment), et frivillig prosjektbasert samarbeid i Europa. I 2005 samlet helseorganisasjoner fra store deler av Europa seg i et samarbeid, ledet av den danske Sundhedsstyrelsen. Dette førte til EUnetHTA-prosjektet som ble gjennomført i 2006–2008 og EUnetHTA-samarbeidet i 2009. Dette med mål om å knytte offentlige etater for metodevurderinger i Europa sammen, og etablere organisatoriske og strukturelle rammeverk for et effektivt og bærekraftig europeisk nettverk for metodevurderinger.

Samarbeidet om metodevurderinger er en del av EUs helseprogram. Gjennom EUnetHTA er det gjennomført tre prosjekter (Joint Actions) med europeisk samarbeid om deler av metodevurderinger på frivillig basis. Joint Action 1 ble gjennomført i 2010–2012, med mål om å utvikle prinsipper, metodeveiledning og IT-verktøy for å produsere, publisere, lagre og innhente strukturert metodevurderingsdokumentasjon, forbedre vurderinger av relativ effekt, samt dele og lagre dokumentasjon om nye medisinske produkter. Joint Action 2 ble gjennomført i 2012–2015, med mål om å styrke den praktiske anvendelsen av verktøy for samarbeid om metodevurderinger, og utvikle et forslag for et bærekraftig europeisk samarbeid for utveksling av vitenskapelig dokumentasjon for metodevurderinger. Joint Action 3 ble gjennomført i 2016–2021, med mål om å definere og implementere en bærekraftig modell for vitenskapelig og teknisk samarbeid om metodevurderinger i Europa.

I over 15 år har Norge aktivt bidratt til samarbeid om metodevurderinger innen legemidler og medisinsk utstyr i Europa. Dette er gjort gjennom EU-finansierte prosjekter (de ovennevnte Joint Actions) til EUnetHTA. Den siste prosjektperioden til dette nettverket opphørte i mai 2021.

HTA-forordningen bygger i all hovedsak på arbeidet medlemslandene utførte gjennom Joint Actions i EUs helseprogram som nevnt over. HTA-forordningen peker i fortalen punkt 7 imidlertid på at resultatene av det frivillige samarbeidet innenfor EUnetHTA har vist seg å være begrensede da det har vært avhengig av frivillig og prosjektbasert samarbeid både fra medlemsland og industrien, men at noen redskaper fra dette samarbeidet, som dokumenter om metode og retningslinjer, samt IT-verktøy for lagring og utveksling av opplysninger, kan benyttes i et videre samarbeid.

I dag gjøres metodevurdering av medisinske produkter hovedsakelig nasjonalt. EUs kompetanse innenfor helse er begrenset, jf. traktaten om Den europeiske unions virkemåte (TEUV) artikkel 168. Den aktive rollen er klart begrenset til å «utfylle nasjonal politikk». Utformingen av helsepolitikken, samt organiseringen og leveringingen av helsetjenesteytelser og behandling, er nasjonalt anliggende. Med andre ord, nasjonale regjeringer sitter i førersetet. Av den grunn er HTA-forordningens virkeområde begrenset til vurderingen av de kliniske vurderingsområdene omtalt over, med vurdering av relativ klinisk effekt og sikkerhet. Ytterligere elementer som inngår i en metodevurdering, som økonomiske, etiske, organisatoriske, sosiale og juridiske vurderinger, ligger til hvert land å vurdere. Likevel anses vurderingen av relativ klinisk effekt og sikkerhet å være et element hvor fellesskapsvurderinger vil bidra til å støtte opp om de nasjonale systemene for metodevurdering. På denne måten kan man unngå unødvendig dobbeltarbeid, samtidig som at utviklere av medisinske produkter kun skal måtte fremlegge dokumentasjon som er nødvendig for å gjennomføre en klinisk vurdering av det aktuelle produktet én gang innad i EØS.

Formålet med HTA-forordningen er å bidra til trygg helsetjeneste for pasienter og brukere, og samtidig sikre et velfungerende indre marked for medisinske produkter i EØS. HTA-forordningen setter også en ramme til støtte for medlemstatenes samarbeid og klinisk vurdering av medisinske produkter. Dette med et mål om å kunne bidra til å redusere den administrative byrden for medlemslandene og utviklere av medisinske produkter, samt tilrettelegge for raskere tilgang til medisinske produkter.

3. Gjeldende rett

3.1 Medisinske produkter

Medisinske produkter omfatter legemidler og medisinsk utstyr, herunder in vitro diagnostisk medisinsk utstyr.

Legemidler er stoffer, droger eller preparater som er bestemt til eller utgis for å brukes til å forebygge, lege eller lindre sykdom, sykdomssymptomer eller smerter, påvirke fysiologiske funksjoner hos mennesker eller dyr, eller til ved innvortes eller utvortes bruk å påvise sykdom, jf. lov 4. desember 1992 nr. 132 om legemidler m.v. (legemiddelloven) § 2.

HTA-forordningen viser til direktiv 2001/83/EF (legemiddeldirektivet) artikkel 1 nr. 2, der legemidler også er definert:

«Legemiddel:

ethvert stoff eller enhver sammensetning av stoffer som presenteres som et middel til å helbrede eller forebygge sykdom hos mennesker.

Ethvert stoff eller enhver sammensetning av stoffer som kan tilføres mennesker med sikte på å stille en medisinsk diagnose eller å gjenopprette, korrigere eller endre fysiologiske funksjoner hos mennesker, anses også som et legemiddel.»

Medisinsk utstyr er definert i lov 7. mai 2020 nr. 37 om medisinsk utstyr § 1, jf. forordning (EU) 2017/745 (Medical Device Regulation – MDR) artikkel 2:

«ethvert instrument, apparat, utstyr, programvare, implantat, reagens, materiale eller annen gjenstand som ifølge produsenten er beregnet på å bli brukt, alene eller i kombinasjon, på mennesker med henblikk på ett eller flere av følgende spesifikke medisinske formål:

- *Diagnostisering, forebygging, overvåking, prediksjon, prognostikk, behandling eller lindring av sykdom.*
- *Diagnostisering, overvåking, behandling, lindring av eller kompensasjon for skade eller funksjonshemning.*
- *Undersøkelse, utskifting eller endring av anatomien eller av en fysiologisk eller patologisk prosess eller tilstand.*
- *For å frambringe informasjon ved hjelp av in vitro-undersøkelse av prøvemateriale fra menneskekroppen, herunder organ-, blod- og vevdonasjoner, og der den ønskede hovedvirkningen i eller på menneskekroppen ikke framkalles ved en farmakologisk eller immunologisk virkning eller ved å påvirke stoffskiftet, men der slike virkninger kan bidra til dets funksjon.*

Følgende produkter skal også anses som medisinsk utstyr:

- *Utstyr til svangerskapsforebygging eller befruktningsassistanse.*
- *Produkter som særlig er beregnet på rengjøring, desinfisering eller sterilisering av utstyr nevnt i artikkel 1 nr. 4, samt de som er nevnt i første ledd i dette nummer,»*

Etter forordning (EU) 2017/745 (MDR) artikkel 51, jf. vedlegg VIII kapittel III, inndeles medisinsk utstyr i klasse I, IIa, IIb og III, idet det tas hensyn til utstyrets tiltenkte formål og iboende risikoer.

In vitro diagnostisk medisinsk utstyr er definert i lov 7. mai 2020 nr. 37 om medisinsk utstyr § 1, jf. forordning (EU) 2017/746 (In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation – IVDR) artikkel 2:

«ethvert medisinsk utstyr som er et reagens, et reagensprodukt, en kalibrator, et kontrollmateriale, et sett (kit), et instrument, et apparat, et utstyr, en programvare eller et system brukt alene eller i kombinasjon, og som ifølge produsenten er beregnet på bruk in vitro til undersøkelse av prøver fra menneskekroppen, herunder blod- og vevdonasjoner, utelukkende eller hovedsakelig med sikte på å innhente informasjon om noe av det følgende:

- a) om en fysiologisk eller patologisk prosess eller tilstand,*
- b) om medfødte fysiske eller psykiske funksjonshemninger,*
- c) om predisposisjon for en medisinsk tilstand eller sykdom,*
- d) for å fastslå sikkerhet og forenlighet med mulige mottakere,*
- e) for å forutsi behandlingsrespons eller -reaksjoner,*
- f) for å definere eller overvåke terapeutiske tiltak.*

Prøvebeholdere skal også anses som medisinsk utstyr til in vitro-diagnostikk,»

Etter forordning (EU) 2017/746 (IVDR) artikkel 47, jf. vedlegg VIII, inndeles in vitro diagnostisk medisinsk utstyr i klasse A, B, C og D, idet det tas hensyn til utstyrets tiltenkte formål og iboende risikoer.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) er fag- og tilsynsmyndighet for legemidler og medisinsk utstyr i Norge, og fører tilsyn med produktene på det norske markedet, produsenter og tekniske kontrollorgan.

3.2 Markedstilgang for medisinske produkter

Omsetning av legemidler fremstilt industrielt eller ved bruk av en industriell prosess krever markedsføringstillatelse, jf. legemiddelloven § 8 og legemiddelforskriften § 2-1. Reglene om godkjenning av legemidler er totalharmonisert innenfor EØS-området. Norge deltar på linje med EUs medlemsland i et forpliktende samarbeid om godkjenning og overvåking av legemidler. Markedsføringstillatelse innvilges gjennom tre ulike EØS-samarbeidsprosedyrer og en nasjonal prosedyre. For å få markedsføringstillatelse må legemidlet ha et positivt nytte-/risikoforhold, det vil si at fordelene ved riktig bruk oppveier ulempene av bivirkninger. For å sikre et positivt nytte-/risikoforhold blir legemidler godkjent på bakgrunn av dokumentasjon av legemidlets farmasøytiske kvalitet, sikkerhet og effekt. For å fremskaffe denne dokumentasjonen som benyttes i vurderingen av nytte-/risikoforholdet, skal det i henhold til legemiddelregelverket gjennomføres prekliniske og kliniske studier. I behandlingen av søknad om markedsføringstillatelse gjøres normalt ingen vurdering av om legemidlet har bedre effekt enn andre legemidler som allerede har fått innvilget markedsføringstillatelse, se Prop. 55 L (2018–2019) punkt 6.2.7.2.

En del legemidler kan det bare søkes om markedsføringstillatelse gjennom sentral prosedyre til Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). Disse legemidlene fremgår av vedlegget til forordning (EF) nr. 726/2004. Dette gjelder blant annet legemidler utviklet ved bioteknologiske prosesser som rekombinant DNA-teknikk, kontrollert genekspressjon for koding av biologisk aktive proteiner i prokaryoter og eukaryoter, og metoder som bygger på hybridoma og monoklonale antistoffer. Videre gjelder den for legemidler utpekt som legemidler mot sjeldne sykdommer i henhold til forordning (EF) nr. 141/2000. Endelig må sentral prosedyre benyttes for legemidler til mennesker som inneholder et nytt virksomt stoff, som skal godkjennes for behandling av AIDS, kreft, nevrodegenerativ lidelse, diabetes, autoimmune sykdommer og andre funksjonsforstyrrelser i immunforsvaret, samt for behandling av virussykdommer.

Regelverket om medisinsk utstyr er totalharmonisert innenfor EØS-området. Medisinsk utstyr skal CE-merkes før det kan omsettes i EØS CE-merking innebærer ingen forhåndsgodkjenning av myndighetene slik som for legemidler. Produsentene skal selv påse at kravene overholdes, mens DMP fører kontroll med medisinsk utstyr i etterkant av at det er plassert på det norske markedet, jf. Prop. 46 LS (2019–2020) kapittel 2. Regelverket setter krav til at det skal foreligge klinisk og teknisk dokumentasjon som bekrefter at utstyret er sikkert å bruke og at ytelsene er i henhold til det produsenten hevder. Visse kategorier av medisinsk utstyr må samsvarsvurderes av et teknisk

kontrollorgan, som er en uavhengig tredjepart utpekt av myndighetene. Som for legemidler skal det foreligge et positivt nytte-/risikoforhold, hvor nytten skal overstige risikoen ved bruk. Medisinsk utstyr som er i overensstemmelse med regelverket kan markedsføres og selges fritt i alle EØS-land.

3.3 Metodevurdering på nasjonalt nivå

I Norge gjøres metodevurderinger gjennom Nye metoder for sykehusfinansierte legemidler, og gjennom blåreseptordningen for legemidler finansiert av folketrygden. Metodevurderinger av medisinsk utstyr finansiert av de regionale helseforetakene gjøres nasjonalt gjennom Nye metoder, men i begrenset omfang. Det gjøres også minimetodevurderinger av medisinsk utstyr i helseforetakene. Det vurderes om prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet er oppfylt, jf. Meld. St. 34 (2015–2016) *Verdier i pasientens helsetjeneste – Melding om prioritering* (prioriteringsmeldingen), fulgt opp i Meld. St. 38 (2020–2021) *Nytte, ressurs og alvorlighet – Prioritering i helse- og omsorgstjenesten*. For folketrygdfinansierte legemidler vurderes også langvarighetskriteriet.

Metodevurdering er en utredning som kartlegger om nytten ved tiltaket (f.eks. innføring av et medisinsk produkt) står i rimelig forhold til ressursbruken utløst ved å gjennomføre tiltaket. Vurderingen belyser også alvorlighetsgraden ved tilstanden det nye tiltaket er rettet mot. For offentlig finansiering av legemidler må det foreligge en metodevurdering.

Det gjøres en samlet vurdering av nytten for pasienten (effekt målt i kvalitetsjusterte leveår – QALY), ressursbruk for helse- og omsorgstjenesten (kostnad) og alvorlighetsgrad av tilstanden (absolutt prognosetap, som er de kvalitetsjusterte leveårene pasienten taper ved å ikke få behandlingen, sammenlignet med nåværende behandling). Helseøkonomiske metoder brukes til å verdsette nytten og kostnadene av ny behandling sammenlignet med dagens behandling, se legemiddelforskriften §§ 14-3 – 14-5.

En metodevurdering er en systematisk vurdering av forskning om effekt og sikkerhet av tiltak for forebygging, diagnostisering, behandling, rehabilitering eller organisering av helsetjenester. Metodevurderinger skal gjennomføres i tråd med prinsippene for prioritering, jf. prioriteringsmeldingen. En metodevurdering synliggjør konsekvenser ved beslutninger, ved å vurdere økonomiske, etiske, sosiale, organisatoriske eller juridiske konsekvenser. Metodevurderingene gjennomføres i tråd med internasjonalt anerkjente systemer for vurdering, for å sikre at beslutningene i spesialisthelsetjenesten er basert på et best mulig kunnskapsgrunnlag. Se Prop. 55 L (2018–2019) punkt 6.2.7.3.

3.4 Medisinske produkter finansiert av folketrygden

Det fremgår av lov 28. februar 1997 nr. 19 om folketrygd (folketrygdloven) § 5-14 at trygden yter stønad til viktige legemidler, spesielt medisinsk utstyr og forbruksmateriell. Produktene må være forskrevet av lege til bruk utenom sykehus. Av bestemmelsens fjerde ledd fremgår det at departementet gir forskrifter om stønad etter bestemmelsen.

Det er et vilkår for rett til stønad at medlemmet har behov for langvarig bruk av legemidlet. Dekning etter denne bestemmelsen har siden ordningen ble innført i 1953, vært underlagt restriksjoner, jf. NOU 1997:7 *Piller, prioritering og politikk* vedlegg I. Blant annet følger det av forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 1b at stønad forutsetter at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom, og der det er behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode. Stortinget har sluttet seg til prioriteringskriteriene slik disse er omtalt i prioriteringsmeldingen.

3.5 Behandlingsmetoden for folketrygdfinansierte legemidler

Det fremgår av legemiddelloven § 6 femte ledd at departementet i forskrift kan fastsette regler om behandlingsmåten for godkjenning av legemidler for offentlig refusjon. Slike regler om stønad til dekning av utgifter til legemidler etter folketrygdloven § 5-14 er gitt i legemiddelforskriften kapittel 14. Det fremgår av forskriften § 14-3 første ledd at det skal foretas en metodevurdering for å vurdere om det skal ytes stønad etter blåreseptforskriften §§ 2 og 3. For at legemidler skal komme på blå resept og få stønad finansiert av folketrygden i form av forhåndsgodkjent refusjon eller refusjon etter individuell søknad, må den metodevurderes. At metodevurdering er en samlet vurdering av nytten for pasienten, ressursbruk for samfunnet og alvorlighetsgrad av tilstanden fremgår av legemiddelforskriften § 14-3 annet, tredje og fjerde ledd.

I metodevurderingen skal legemidlets forhold til prioriteringskriteriene kartlegges. Kartleggingen skjer med grunnlag i dokumentasjon innsendt av legemidlets rettighetshaver. I legemiddelforskriften § 14-4 fremgår det hva denne dokumentasjonen skal inneholde opplysninger om. DMP skal opplyse saken tilstrekkelig og kan ved behov hente inn tilleggsopplysninger fra legemidlets rettighetshaver, kliniske eksperter og brukerrepresentanter, jf. § 14-4 fjerde ledd. Innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon forutsetter at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet, jf. § 14-5 annet ledd. Vedtak om forhåndsgodkjent refusjon skal fattes senest 180 dager etter at DMP mottok opplysningene fra rettighetshaveren etter bestemmelsene i § 14-4. Tidsfristen suspenderes hvis DMP anser det nødvendig å be om tilleggsopplysninger. Legemidlets rettighetshaver skal i så fall straks underrettes om hvilke nye opplysninger som kreves og gis en frist for å sende inn dokumentasjon. Tidsfristen suspenderes fra det tidspunktet skriftlig underretning sendes fra DMP.

3.6 Nye metoder i spesialisthelsetjenesten

I spesialisthelsetjenesten er det etablert et felles system for innføring av nye metoder for de fire regionale helseforetakene, jf. spesialisthelsetjenesteloven §4-4 første ledd. Systemet innebærer at det gjennomføres metodevurdering før det tas beslutninger om å innføre nye metoder, jf. Meld. St. 10 (2012–2013) *God kvalitet – trygge tjenester*. Systemet for nye metoder følger opp prioriteringsmeldingen, og har siden det ble innført vært et viktig virkemiddel for å sikre kunnskapsbasert praksis og mer likeverdige og rettferdige prioriteringer i spesialisthelsetjenesten, jf. Prop. 55 L (2018–2019).

Det fremgår av spesialisthelsetjenesteloven § 2-1 a annet ledd at de regionale helseforetakene skal innrette sitt tjenestetilbud i tråd med prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighetsgrad.

Av spesialisthelsetjenesteloven § 4-4 annet ledd fremgår det at departementet i forskrift kan gi nærmere bestemmelser om organiseringen av og saksbehandlingen i systemet. Det foreligger i dag ingen forskrift fastsatt med hjemmel i § 4-4.

3.7 Legemiddelpolitiske mål

Stortinget har i behandlingen av Meld. St. 28 (2014–2015) *Legemiddelmeldingen – Riktig bruk – bedre helse* sluttet seg til fire legemiddelpolitiske mål: i) sikre god kvalitet ved behandling med legemidler, ii) likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler, iii) legemidler skal ha lavest mulig pris, og iv) legge til rette for forskning og innovasjon.

Nærmere beskrivelse av disse legemiddelpolitiske målene fremgår av NOU 2023: 2 *Fremtidens apotek – fleksibelt og forsvarlig* punkt 11.4. God kvalitet skal sikres ved all behandling med legemidler gjennom best mulig effekt, færrest mulig bivirkninger og at pasienten mestrer livet med behandling på en god måte. Legemidler skal være tilgjengelige på det norske markedet, samtidig som likeverdig og rask tilgang til effektive legemidler uavhengig av betalingsevne skal sikres gjennom offentlig finansiering. Målet om lavest mulig pris nås blant annet gjennom virkemidlene maksimalpris-, refusjonspris- og trinnprisregulering, samt innkjøp gjennom offentlig anskaffelse. Forskning og innovasjon skal bidra til å oppnå bedre folkehelse og bedre kvalitet og pasientsikkerhet ved behandling med legemidler, samt bidra til næringsutvikling.

Det fremgår av forordet i Meld. St. 28 (2014–2015) at gode helsetjenester krever gode prioriteringer. De medisinske mulighetene er store og blir stadig større. Ny kunnskap, teknologi og behandling gjør det mulig å gi et stadig bedre tilbud. Å skape et godt, rettferdig og likeverdig fordelt helsetilbud innenfor de ressursene vi har krever tydelige prioriteringer. Klare verdier og krav til prioritering skaper effektive og forutsigbare systemer, og skaper tillit hos pasientene og i befolkningen.

Metodevurdering innebærer en samlet vurdering av prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, se NOU 2023: 2 punkt 4.5.3. I en metodevurdering vurderes det om ressursbruken ved å ta i bruk legemidlet står i rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet.

4. Forordning (EU) 2021/2282

4.1 Om HTA-forordningen

Hjemmelsgrunnlaget for HTA-forordningen er traktaten om Den europeiske unions virkemåte (TEUV), særlig med henvisning til artikkel 114 og 168. Etter artikkel 114 skal

Kommisjonens forslag til harmoniseringstiltak på blant annet helseområdet bygge på et høyt beskyttelsesnivå og skal særlig ta hensyn til ny utvikling bygget på vitenskapelige kjensgjerninger. Etter artikkel 168 skal et høyt nivå for vern av menneskers helse sikres ved fastsettelsen og gjennomføringen av EUs politikk og virksomhet. EU skal oppmuntre til samarbeid mellom medlemsstatene, og begrenser sin virksomhet til å supplere og utfylle nasjonal politikk på helseområdet. Det fremgår av artikkel 168 nr. 7 at EUs tiltak skal respektere medlemsstatenes ansvar for å fastsette sin helsepolitikk og for å organisere og yte helsetjenester og legehjelp. Medlemsstatenes ansvar skal omfatte forvaltningen av helsetjenester og legehjelp, samt fordelingen av de midler de tildeles.

HTA-forordningen legger grunnlaget for samarbeid i EØS om felles vurderinger av relativ klinisk effekt og sikkerhet – felles kliniske vurderinger (Joint Clinical Assessments). I HTA-forordningen defineres felles kliniske vurderinger som vitenskapelig innsamling og beskrivelse av en komparativ analyse av tilgjengelig klinisk dokumentasjon om et medisinsk produkt, sammenlignet med en eller flere andre medisinske produkter eller eksisterende prosedyrer, beskrivelse og teknisk karakteristikkk av det medisinske produktet som vurderes, produktets relative sikkerhet og produktets relative kliniske effekt. Som omtalt i punkt 2 omhandler HTA-forordningen et samarbeid for felles vurdering av de kliniske vurderingsområdene.

Meningen er at utviklere av medisinske produkter ikke skal måtte fremlegge dokumentasjon som er nødvendig for å gjennomføre en klinisk vurdering flere ganger enn nødvendig. Det fastsettes felles regler og metoder for felles klinisk vurdering av legemidler og medisinsk utstyr. På denne måten kan man unngå unødvendig dobbeltarbeid innad i EØS, og sikre en likere vurdering av de kliniske vurderingsområdene av medisinske produkter i Europa.

Det å innlemme HTA-forordningen i norsk rett påvirker ikke Norges kompetanse til å trekke egne konklusjoner i en norsk metodevurdering eller til å treffe beslutninger om nasjonal anvendelse og offentlig finansiering av medisinske produkter, se punkt 4.3, jf. HTA-forordningen artikkel 1 nr. 2, jf. TEUV artikkel 168.

HTA-forordningens fortale beskriver betraktninger som ligger bak forordningen. I kapittel I (artikkel 1 – 6) er det generelle bestemmelser om hva HTA-forordningen omfatter og definisjoner. I kapittel II, delt i fire avsnitt, beskrives felles arbeid for metodevurderinger. I avsnitt 1 (artikkel 7 – 15) omtales felles kliniske vurderinger, hvilke medisinske produkter som er omfattet av HTA-forordningen og hvordan de felles kliniske vurderingene skal gjennomføres. I avsnitt 2 (artikkel 16 – 21) omtales felles vitenskapelige konsultasjoner. I avsnitt 3 (artikkel 22) omtales identifisering av nye medisinske produkter. I avsnitt 4 (artikkel 23) omtales frivillig samarbeid om metodevurderinger, der det åpnes for et frivillig samarbeid og utveksling av vitenskapelige opplysninger mellom medlemsstatene. I kapittel III (artikkel 24 – 26) oppsettes det generelle regler for hvordan felles kliniske vurderinger skal gjennomføres. I kapittel IV (artikkel 27 – 31) omtales støtterammen for samarbeidet med EU-finansiering og IT-plattform. I kapittel V (artikkel 32 – 36) er det avsluttende bestemmelser om delegerte rettsakter og gjennomføringsrettsakter, samt når

HTA-forordningen får anvendelse fra. HTA-forordningen har to vedlegg, der det beskrives hva som skal være i dokumentasjonspakkene fra utviklerne av medisinske produkter.

4.2 Fortale

Metodevurdering (Health Technology Assessment – HTA) er en vitenskapelig, evidensbasert prosess, som gir mulighet til å vurdere den relative effekten av nye eller eksisterende medisinske produkter. Fokuset er spesielt på merverdien av et medisinsk produkt, sammenlignet med andre nye eller eksisterende medisinske produkter, jf. fortalen punkt 2.

Parallele vurderinger i flere medlemsstater kan føre til at utviklere av medisinske produkter konfronteres med mange og forskjellige forespørsler om dokumentasjon. Det kan også føre til både dobbeltarbeid og variasjoner i resultater, jf. fortalen punkt 6.

Dobbeltarbeid med fremleggelse av nødvendig dokumentasjon for metodevurderinger og overholdelse av forskjellig frister i forskjellige land kan utgjøre en betydelig administrativ byrde for utviklere av medisinske produkter, særlig mindre virksomheter med begrensede ressurser. Dette kan bidra til å vanskeliggjøre og forandre markedsadgang, noe som igjen kan føre til manglende forutsigbarhet, høyere kostnader og på lang sikt negative virkninger for innovasjonen. HTA-forordningen søker derfor å opprette en mekanisme som gjør at utvikleren av medisinske produkter kun skal fremlegges dokumentasjon som er nødvendig for å gjennomføre en klinisk vurdering av det aktuelle produktet én gang innad i EØS, jf. fortalen punkt 13.

Departementet mener at samarbeidet HTA-forordningen legger grunnlaget for kan hjelpe til med å nå noen av de legemiddelpolitiske målene omtalt i punkt 3.7. Ved at det gjøres felles kliniske vurderinger kan kvaliteten og likebehandling ved disse vurderingene økes. Ved fristene det legges opp til, vil de kliniske vurderingene kunne være gjennomført på et tidligere tidspunkt. Dette kan legge til rette for kortere saksbehandlingstid og potensielt raskere tilgang til noen trygge og effektive nye legemidler og medisinsk utstyr. Rammeverket legger også til rette for mer innovasjon ved raskere og smidigere saksbehandling i EØS. Departementet ser fordeler med et europeisk samarbeid om den kliniske delen av metodevurdering, og understreker at det kun er de ovennevnte fire kliniske vurderingsområdene som er regulert av HTA-forordningen.

4.3 Generelle bestemmelser

HTA-forordningen etablerer et rammeverk og prosedyrer for samarbeid i EØS om metodevurderinger. Det fastsettes felles regler og metoder for den felles kliniske vurderingen av medisinske produkter, jf. artikkel 1 nr. 1.

HTA-forordningen påvirker ikke den nasjonale enkompetansen, herunder beslutninger om prisfastsettelse og refusjon, og påvirker heller ikke nasjonal kompetanse som vedrører forvaltning og finansiering av helsetjenester og behandling, jf. artikkel 1 nr. 2.

Metodevurdering defineres som en tverrfaglig prosess, som sammenfatter opplysninger om de medisinske, pasientrelevante og sosiale aspekter, samt de økonomiske og etiske spørsmål i forbindelse med anvendelsen av medisinske produkter på en systematisk, gjennomiktig, objektiv og robust måte, jf. artikkel 2 nr. 5.

HTA-forordningen legger opp til en felles klinisk vurdering av legemidler og visse medisinske utstyr innad i EØS. Dette innebærer en vitenskapelig innsamling og beskrivelse av en komparativ analyse av tilgjengelig klinisk dokumentasjon om et medisinsk produkt, sammenliknet med annen tilgjengelig behandling, jf. artikkel 2 nr. 6.

Etter HTA-forordningen skal medlemsstatene opprette en koordineringsgruppe for metodevurdering (Koordineringsgruppen – the Member State Coordination Group on Health Technology Assessment – HTACG), som skal koordinere samarbeidet, jf. artikkel 3. Undergrupper (HTACG subgroups) skal opprettes for felles kliniske vurderinger (Subgroup for Joint Clinical Assessments), felles vitenskapelige konsultasjoner (Subgroup for Joint Scientific Consultations), identifisering av nye medisinske produkter (Subgroup for Identification of Emerging Health Technologies) og utarbeidelse av metodologisk og prosedyremessige retningslinjer (Subgroup for the Development of Methodological and Procedural Guidance). Koordineringsgruppen skal blant annet sørge for kvalitetssikring, og hvert år utarbeide et årlig arbeidsprogram, jf. artikkel 4 og 6.

For å ivareta den nødvendige ekspertisen på metodevurderinger for både legemidler og medisinsk utstyr, skal medlemslandene bidra med en representant og opptil tre vara-representanter i Koordineringsgruppen, og hver av dens undergrupper, som hver har en del for legemidler og en del for medisinsk utstyr, se prosedyrereglene for Koordineringsgruppen artikkel 1 nr. 3 og 4.

Departementet mener at HTA-forordningens virkeområde i utgangspunktet er såpass begrenset at det ikke vil utgjøre store endringer fra gjeldende system, se punkt 4.4.1. For de produktene som er omfattet av HTA-forordningen vil man kunne få et styrket beslutningsgrunnlag på et tidligere tidspunkt. HTA-forordningen klargjør at den kun gjelder den delen av metodevurderingen som faller inn under de kliniske vurderingsområdene, som relativ klinisk effekt og sikkerhet. Økonomiske, etiske, organisatoriske, sosiale eller juridiske konsekvenser i vurderingen av et medisinsk produkt faller ikke inn under HTA-forordningen, og må tas stilling til nasjonalt. Dette innebærer at det fortsatt er nasjonale myndigheter som beslutter om nye legemidler eller medisinsk utstyr skal tas i bruk i helsetjenesten.

4.4 Felles arbeid for metodevurderinger

4.4.1 Felles kliniske vurderinger

HTA-forordningen er begrenset til å gjelde følgende medisinske produkter, jf. artikkel 7:

- legemidler som inngår i vedlegget til forordning (EF) nr. 726/2004 eller inneholder et nytt virkestoff, hvor det er innsendt fullstendig søknad om markedsføringstillatelse for

salg i EØS, samt legemidler med en indikasjonsutvidelse der det allerede er foretatt en felles klinisk vurdering

- medisinsk utstyr i klasse IIb eller III i henhold til artikkel 51 i forordning (EU) 2017/745 (MDR), som er de to høyeste risikoklassene
- in vitro diagnostisk medisinsk utstyr i klasse D i henhold til artikkel 47 i forordning (EU) 2017/746 (IVDR), som er den høyeste risikoklassen

Videre er det medisinske utstyret som er omfattet av HTA-forordningen begrenset til utstyr som er vurdert av et ekspertpanel etter henholdsvis MDR artikkel 54 eller IVDR artikkel 48 til å kvalifisere for utvelgelse etter ett eller flere av følgende kriterier, jf. artikkel 7 nr. 4:

- a) uoppfylte medisinske behov
- b) produktet er det første av sitt slag
- c) potensiell virkning for pasienter, folkehelsen og det offentlige helsesystemet
- d) inkorporering av software, som bruker kunstig intelligens, maskinlæringsteknologi eller algoritmer
- e) betydelig grenseoverskridende dimensjon
- f) vesentlig merverdi for hele EØS

HTA-forordningen skal fra 12. januar 2025 få anvendelse for legemidler med et nytt virkestoff, hvor det i søknad om godkjenning oppgis at det nye virkestoffet har en terapeutisk indikasjon for behandling av kreft, samt legemidler til avanserte terapier (advanced therapy medicinal products – ATMP). Videre skal legemidler med en indikasjonsutvidelse der det allerede er foretatt en felles klinisk vurdering av legemidlet inkluderes.

For medisinsk utstyr i klasse IIb eller III og in vitro diagnostisk medisinsk utstyr i klasse D, skal felles vitenskapelige konsultasjoner (se punkt 4.4.2) starte i annen halvdel av 2025, mens felles kliniske vurderinger skal starte i 2026, se møtereferatet fra det sjette møtet til Koordineringsgruppen fra 16. november 2023 punkt 2.

Fra 13. januar 2028 skal HTA-forordningen også få anvendelse for legemidler mot sjeldne sykdommer.

Fra 13. januar 2030 skal HTA-forordningen få anvendelse for alle legemidler som inngår i vedlegget til forordning (EF) nr. 726/2004 eller inneholder et nytt virkestoff, hvor det er innsendt fullstendig søknad om markedsføringstillatelse for salg i EØS, i tillegg til legemidler med en indikasjonsutvidelse der det allerede er foretatt en felles klinisk vurdering.

Disse overgangsperiodene fremgår av artikkel 7 nr. 2.

Kommisjonen kan komme med gjennomføringsrettsakter som avgjør at de ovennevnte utvidelsene skal inntreffe på et tidligere tidspunkt, jf. artikkel 7 nr. 3.

Koordineringsgruppen iverksetter felles kliniske vurderinger ved å utpeke en undergruppe. Undergruppen for felles kliniske vurderinger utnevner blant sine medlemmer en rapportør og en korapportør som skal gjennomføre den kliniske vurderingen. Ved utnevnelsen tas det hensyn til den vitenskapelige ekspertise, som er nødvendig for den aktuelle vurderingen. Vurderingsomfanget skal avspeile medlemsstatenes behov, fremlagt dokumentasjon, samt vurderinger fra pasienter og eksperter, jf. artikkel 8. Basert på en dokumentasjonspakke som inneholder fullstendige og oppdaterte opplysninger, data, analyser og annen dokumentasjon fremlagt av utvikleren av det medisinske produktet, skal dette resultere i en rapport som er begrenset til en vitenskapelig beskrivelse om relativ effekt, jf. artikkel 9.

Utviklere av medisinske produkter blir varslet og får en frist for å sende inn nødvendig dokumentasjon for den felles kliniske vurderingen. Som utgangspunkt skal de slippe å sende inn dette igjen på nasjonalt nivå. Når fullstendig dokumentasjonen er innsendt, gjøres denne tilgjengelig for medlemmer av Koordineringsgruppen, jf. artikkel 10.

For legemidler skal utkast til rapport om felles klinisk vurdering godkjennes av Koordineringsgruppen senest 30 dager etter at markedsføringstillatelse er utstedt. Den utpekte undergruppen skal sørge for at pasienter, kliniske eksperter og andre relevante eksperter skal kunne bidra til utkastet. Rapportutkastet skal så sendes til utvikleren av det medisinske produktet som skal gi tilbakemeldinger på rene tekniske og faktiske feil, jf. artikkel 11. Etter dette blir revidert utkast lagt frem for Koordineringsgruppen, som skal godkjenne det reviderte rapportutkastet ved konsensus. Eventuelle avvikende vitenskapelige vurderinger skal inkluderes i rapporten, jf. artikkel 12.

Ved nasjonal metodevurdering av et medisinsk produkt det er utført felles klinisk vurdering av, skal medlemstatene ta hensyn til den publiserte rapporten og annen dokumentasjon på den felles IT-plattformen, inkludert den innsendte dokumentasjonen. Dette påvirker imidlertid ikke medlemsstatenes kompetanse til å trekke egne konklusjoner om den samlede kliniske merverdien av det medisinske produktet. Medlemsstatene skal gi Koordineringsgruppen informasjon om nasjonale metodevurderinger av medisinske produkter som har gjennomgått felles klinisk vurdering innen 30 dager etter at den nasjonale metodevurderingen er ferdigstilt, jf. artikkel 13. Medlemsstatene kan også foreta nasjonale revisjoner av den kliniske vurderingen eller be om at det foretas en felles revisjon, jf. artikkel 14.

Ordningen med felles klinisk vurdering skal derfor innføres gradvis. Det er bare legemidler med nye virkestoffer for behandling av kreft og ATMP som vil være inkludert fra 2025. Det er også bare noen få utvalgte medisinske utstyr, som vil begynne med felles kliniske vurderinger i 2026. Fra 2030 skal samarbeidet omfatte felles klinisk vurdering av alle legemidler med et nytt virkestoff der det er søkt om markedsføringstillatelse, samt definert type medisinsk utstyr, jf. artikkel 7. Ellers fremgår det her en frist på 30 dager for en felles klinisk vurdering av legemidler etter at markedsføringstillatelse er gitt, noe som vil kunne hjelpe DMP til å utføre en metodevurdering på et tidligere tidspunkt enn med dagens ordning, se punkt 3.5.

4.4.2 Felles vitenskapelige konsultasjoner

Koordineringsgruppen, ved undergruppen for felles vitenskapelige konsultasjoner, gjennomfører felles vitenskapelige konsultasjoner med utviklere av medisinske produkter. Dette skal bidra til at dokumentasjonen de fremlegger oppfyller kravene for en felles klinisk vurdering, jf. artikkel 15. For legemidler kan slike konsultasjoner skje parallelt med vitenskapelig råd fra Det europeiske legemiddelbyrået (EMA). For medisinsk utstyr kan slike konsultasjoner skje parallelt med ekspertpanel-konsultasjoner, jf. artikkel 16. Utviklere av medisinske produkter kan be om en slik vitenskapelig konsultasjon for et medisinsk produkt som kan være gjenstand for en felles klinisk vurdering, jf. artikkel 17. Regler for gjennomføring av felles vitenskapelige konsultasjoner fremgår av artikkel 18 – 21.

Etter departementets vurdering legges det til rette for et grundig forarbeid for medisinske produkter som kan få en felles klinisk vurdering, noe som igjen kan legge til rette for at kvaliteten av den kliniske vurderingen økes.

4.4.3 Identifisering av nye medisinske produkter

Koordineringsgruppen, ved undergruppen for identifisering av nye medisinske produkter, sikrer at det utarbeides rapporter om nye medisinske produkter som forventes å få stor betydning for pasienter, folkehelsen og det offentlige helsesystemet. Rapportene skal særlig omhandle den anslåtte kliniske innvirkningen og de potensielle organisatoriske og finansielle følger av nye medisinske produkter for de nasjonale helsesystemer, jf. artikkel 22.

4.4.4 Frivillig samarbeid om metodevurderinger

Det åpnes for et frivillig samarbeid og utveksling av vitenskapelige opplysninger mellom medlemsstatene. Dette gjelder ikke-kliniske vurderinger, samarbeidsbaserte vurderinger om medisinsk utstyr og in vitro diagnostisk medisinsk utstyr, metodevurderinger av medisinske produkter som ikke er omfattet av HTA-forordningen for øvrig, fremskaffelse av ytterligere dokumentasjon som er nødvendig for å gjennomføre metodevurderingene, samt kliniske vurderinger av medisinske produkter der det ennå ikke er igangsatt en felles klinisk vurdering. Koordineringsgruppen skal støtte et slikt samarbeid, jf. artikkel 23.

Etter departementets syn er det positivt at det legges til rette for et frivillig samarbeid utover det HTA-forordningen ellers omhandler. Det understrekes at dette er frivillig og at Norge vil kunne ha mulighet til å utnytte et rammeverk for samarbeid for flere medisinske produkter eller flere deler av en metodevurdering.

4.5 Generelle regler for felles kliniske vurderinger

Dersom en medlemsstat gjennomfører en metodevurdering for et medisinsk produkt det kan utføres en felles klinisk vurdering av, skal metodevurderingen videreformidles gjennom den felles IT-plattformen innen 30 dager, jf. artikkel 24.

Kommisjonen vedtar ved hjelp av gjennomføringsrettsakter prosedyreregler for å sikre at medlemmer av Koordineringsgruppen, dens undergrupper, samt pasienter, kliniske eksperter og andre relevante eksperter deltar i felles kliniske vurderinger på en uavhengig og gjennomiktig måte, uten at det foreligger interessekonflikt, jf. artikkel 25.

4.6 Støtteramme

EU skal sørge for finansiering av Koordineringsgruppen og dens undergrupper, samt aktiviteter som understøtter dette arbeidet, inkludert deltakelse fra medlemsstatenes representanter. Rapportør og korapportør skal også få kompensasjon for arbeidet, jf. artikkel 27.

Kommisjonen skal fungere som et sekretariat (HTA-sekretariatet) for Koordineringsgruppen, og opprette et nettverk av interessenter, jf. artikkel 28 og 29.

Kommisjonen oppretter og vedlikeholder en IT-plattform, som er et sikkert system for utveksling av opplysninger, samt et offentlig tilgjengelig nettsted, jf. artikkel 30.

4.7 Avsluttende bestemmelser

HTA-forordningen gir Kommisjonen hjemmel for å vedta delegerede rettsakter og gjennomføringsrettsakter, jf. artikkel 32 og 34.

HTA-forordningen får anvendelse fra 12. januar 2025, jf. artikkel 36.

4.8 Vedlegg

Til HTA-forordningen følger to vedlegg med beskrivelse av hva som skal være i dokumentasjonspakkene fra utviklerne av medisinske produkter. Vedlegg 1 omhandler hva som utgjør nødvendig dokumentasjon for en felles klinisk vurdering av legemidler. Vedlegg 2 omhandler hva som utgjør nødvendig dokumentasjon for en felles klinisk vurdering av medisinsk utstyr og in vitro diagnostisk medisinsk utstyr.

Departementet peker på at dette så langt ikke er regulert i norsk rett for medisinsk utstyr, mens reguleringen for legemidler utgjør en mer utførlig beskrivelse av den kliniske dokumentasjonen enn hva som fremkommer av legemiddelforskriften § 14-4. Departementet mener at det er positivt at utviklere av medisinske produkter får tydelige retningslinjer for hva dokumentasjonspakken for en klinisk vurdering skal inneholde.

4.9 Gjennomføringsrettsakter

Følgende seks gjennomføringsrettsakter må vedtas før HTA-forordningen får anvendelse fra 12. januar 2025:

- felles kliniske vurderinger av legemidler, jf. artikkel 15 nr. 1 bokstav a og c, artikkel 25 nr. 1 bokstav b og artikkel 26 nr. 1 (forordning (EU) 2024/1381)

- håndtering av interessekonflikt, jf. artikkel 25 nr. 1 bokstav a
- samarbeid ved utveksling av informasjon med EMA, jf. artikkel 15 nr. 1 bokstav a og b, artikkel 20 nr. 1 bokstav c og d
- felles vitenskapelige konsultasjoner for legemidler, jf. artikkel 20 nr. 1
- felles vitenskapelige konsultasjoner for medisinsk utstyr, jf. artikkel 20 nr. 1
- felles kliniske vurderinger av medisinsk utstyr, jf. artikkel 15 nr. 1 bokstav b og c, artikkel 25 nr. 1 bokstav b og artikkel 26 nr. 1

Det er ventet at det kommer flere gjennomføringsrettsakter etter at HTA-forordningen har fått anvendelse.

5. Forordning (EU) 2024/1381 – gjennomføringsrettsakt

Forordning (EU) 2024/1381 om felles kliniske vurderinger av legemidler (heretter gjennomføringsforordningen) er den første gjennomføringsrettsakten som blir vedtatt. Den oppsetter saksbehandlingsregler for samhandling, utveksling av informasjon og deltagelse i felles kliniske vurderinger av legemidler, jf. HTA-forordningen artikkel 15 nr. 1 bokstav a og c, artikkel 25 nr. 1 bokstav b og artikkel 26 nr. 1.

Gjennomføringsforordningen gir detaljerte prosedyreregler for å sikre høyest mulig vitenskapelig kvalitet av felles kliniske vurderinger.

Utviklere av legemidler skal sende inn nødvendig dokumentasjon for en felles klinisk vurdering samtidig som de sender søknad om markedsføringstillatelse til EMA, slik at den felles kliniske vurderingen kan starte så snart dokumentasjonen er innsendt, parallelt med sentral prosedyre. Rapporten skal godkjennes av Koordineringsgruppen senest 30 dager etter at markedstillatelse er gitt, se også punkt 4.4.1.

Det fremgår av gjennomføringsforordningen artikkel 1 at den har detaljerte prosedyreregler for felles kliniske vurderinger for så vidt angår:

- a) samarbeid, spesielt utveksling av informasjon, med EMA
- b) interaksjon mellom Koordineringsgruppen, dens undergrupper og utviklere av medisinske produkter, pasienter, kliniske eksperter og andre relevante eksperter
- c) generelle prosedyreregler for utvelgelse og konsultasjon med interesseorganisasjoner, pasienter, kliniske eksperter og andre relevante eksperter
- d) format og maler for dokumentasjonspakker som utviklere av medisinske produkter skal fremlegge
- e) format og maler for rapporter og sammenfattende rapporter om felles kliniske vurderinger

Hvordan utviklere av legemidler skal sende inn dokumentasjonspakken for en felles klinisk vurdering fremgår av artikkel 2. Hva som spesifikt skal være i denne dokumentasjonspakken fremgår av HTA-forordningens vedlegg 1, se punkt 4.8.

Det legges til rette for utveksling av informasjon med EMA i artikkel 3, der det blant annet fremgår at EMA skal varsle ved søknader om markedsføringstillatelse for legemidler omfattet av HTA-forordningen, samt sende over utkastet til oversikt over legemidlets egenskaper og vurderingsrapporten.

HTA-sekretariatet skal sørge for at innkommet dokumentasjon for felles klinisk vurdering kommer frem til Koordineringsgruppen, den aktuelle undergruppen og/eller til rapportør og korapportør, jf. artikkel 4. Når rapportør og korapportør er utnevnt, informerer HTA-sekretariatet den aktuelle utvikleren av legemiddelet om starten på den felles kliniske vurderingen, jf. artikkel 5. I artikkel 6 fastsettes det regler for utvelgelse av ekspertgrupper, som kan bestå av pasienter, kliniske eksperter og andre relevante eksperter, som har signert en taushetserklæring, jf. artikkel 7. Interesseorganisasjoner kan også konsulteres via nettverket for interessenter, jf. artikkel 8.

Rapportør og korapporter skal utarbeide et forslag for vurderingsomfanget, som HTA-sekretariatet skal dele med undergruppen for felles kliniske vurderinger før det konsoliderte vurderingsomfanget deles med ekspertgruppene, som kan komme med innspill, jf. artikkel 9. Vurderingsomfanget skal så fastsettes av undergruppen for felles kliniske vurderinger, jf. artikkel 10.

I artikkel 12 fastsettes det frister for innsending av dokumentasjonspakken for en felles klinisk vurdering. Som hovedregel må utviklere av legemidler sende inn denne nødvendige dokumentasjonen innen 100 dager, og ved manglende dokumentasjon skal dette fremlegges innen 15 dager. For legemidler som får vurdert markedsføringstillatelse etter en hurtigere fremgangsmåte eller legemidler med en indikasjonsutvidelse der det allerede er foretatt en felles klinisk vurdering, er fristen 60 dager. Ved manglende dokumentasjon, skal dette fremlegges innen ti dager. Rapportør og korapportør kan også be om tilleggsdokumentasjon med en frist på minimum syv dager og maksimalt 30 dager. Der Koordineringsgruppen velger å gjenstarte en felles klinisk vurdering skal utviklere av legemidler sende inn oppdatert dokumentasjon, med en frist på minimum syv dager og maksimalt 30 dager.

Det fremgår av artikkel 14 at rapportør og korapporter skal utarbeide utkast til felles klinisk vurdering på fastsatte maler. Når som helst i forberedelsen av dette utkastet kan rapportør og korapportør, via HTA-sekretariatet, be om innspill fra ekspertgruppene. Utkastet skal deles først med undergruppen for felles kliniske vurderinger, så ekspertgruppene, og så med utvikleren av legemidlet. Undergruppen for felles kliniske vurderinger skal slutføre rapporten om den felles kliniske vurderingen, jf. artikkel 15. Det er fastsatt regler for hvordan rapporten kan endres og oppdateres i artikkel 15 – 18.

Gjennomføringsforordningen får anvendelse fra 12. januar 2025 i EU.

I gjennomføringsforordningen legges det til rette for samarbeid mellom europeiske organer, og det fastsettes klare frister for det som er nødvendig for å gjennomføre en felles klinisk vurdering av et legemiddel. Dette anses som positivt fra departementets side.

6. Departementets vurderinger og forslag

Felleseuropeiske samarbeidsprosedyrer for metodevurdering av medisinske produkter slik HTA-forordningen legger opp til er positivt for legemiddelsamarbeidet i Europa. Det er derfor ønskelig at HTA-forordningen, med tilhørende gjennomføringsrettsakter, kommer til anvendelse i Norge fra samme tidspunkt som i EU.

HTA-forordningen legger ikke noen myndighet til EU og den norske selvråderetten anses å være i behold.

Etter EØS-avtalen artikkel 7 bokstav a skal Norge gjennomføre forordninger «som sådan» i nasjonal rett. Som hovedregel er det derfor ikke tillatt å gjengi, omskrive eller dele opp forordningene. Det innebærer også at man skal være tilbakeholden med å erstatte begreper i forordningen.

Departementet vurderer at HTA-forordningen må gjennomføres i norsk rett ved inkorporasjon i forskrift. Inkorporasjon innebærer at HTA-forordningen gjøres gjeldende som norsk forskrift uten omskrivninger. Se kapittel 8 Utkast til forskrift, hvor HTA-forordningen foreslås gjennomført ved inkorporasjon med de tilpasninger som avtales ved innlemmelse i EØS-avtalen gjennom en henvisningsbestemmelse.

Etter legemiddeloven § 6 femte ledd kan Helse- og omsorgsdepartementet i forskrift fastsette regler om behandlingsmåten for godkjenning av legemidler for offentlig refusjon. Det kan med denne hjemmelen gis forskrift om samarbeid om metodevurdering.

Det kan gis forskrift om metodevurdering for medisinsk utstyr med hjemmel i folketryktdloven § 5-14 og spesialisthelsetjenesteloven § 4-4.

Departementet foreslår at HTA-forordningen gjennomføres ved henvisning i forskrift 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler til mennesker (legemiddelforskriften) og forskrift 9. mai 2021 nr. 1476 om medisinsk utstyr. Gjennomføringsforordning 2024/1381 omfatter kun legemidler til mennesker og foreslås derfor gjennomført i legemiddelforskriften ved henvisning.

7. Økonomiske og administrative konsekvenser

Gjennomføringen av HTA-forordningen vil ha økonomiske og administrative konsekvenser for DMP og utviklere av medisinske produkter.

I en oppstartsfase, før regelverket er godt implementert i Europa, vil samarbeidet om felles kliniske vurderinger trolig ha begrensede effektiviseringsgevinster. Det er ikke alle medlemslandene som har nødvendig kompetanse til å utføre de felles kliniske vurderingene. Likevel vil vi på noe lengre sikt se en effektivisering både i saksbehandling og kvalitet. Regelverket innebærer kortere frister i saksbehandlingen for både utviklere av medisinske produkter og gjennomføringen av kliniske vurderinger, som igjen vil kunne ha

positive virkninger for nasjonale prosesser. Felles vurderinger vil trolig også heve kvaliteten på de kliniske vurderingene.

Det fremgår av HTA-forordningen artikkel 27 at EU skal sørge for finansiering av Koordineringsgruppen og dens undergrupper, samt aktiviteter som understøtter dette arbeidet, inkludert deltakelse fra medlemsstatenes representanter. Rapportør og korapportør i de kliniske vurderingene skal også få kompensasjon for arbeidet. Det nærmere nivået av finansiering fra EU er imidlertid uavklart.

For industrien vil HTA-forordningen og det europeiske samarbeidet kunne medføre ressursbesparelser, ved at de kun trenger å legge frem dokumentasjon som er nødvendig for å gjennomføre en klinisk vurdering av det aktuelle produktet én gang innad i EØS. Tidligere tilgang til denne dokumentasjonen kan gi et bedre grunnlag for bestillinger av dokumentasjon som behøves ved nasjonal metodevurdering. Saksbehandlingen vil kunne bli raskere og smidigere, og felles kliniske vurderinger vil sikre likere vurdering av medisinske produkter i EØS. Likevel vil som nevnt fristene for innlevering av dokumentasjon være kortere og det kan bety økte kostnader, i alle fall i en overgangsperiode.

8. Utkast til forskrift

I

I forskrift 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler gjøres følgende endringer:

Nytt § 14-3 femte og sjette ledd skal lyde:

EØS-avtalen vedlegg II kapittel XIII nr. x (forordning (EU) 2021/2282) som fastsetter bestemmelser for medisinske metodevurdering av legemidler til mennesker gjelder som forskrift med de tilpasninger som følger av vedlegg II, protokoll 1 til avtalen og avtalen for øvrig.

EØS-avtalen vedlegg II kapittel XIII nr. x (forordning (EU) 2024/1381) om utfyllende bestemmelser til forordning (EU) nr. 2021/2282 for så vidt angår prosessuelle regler for samarbeidet under, utveksling av informasjon om og deltakelse i utarbeidelsen og oppdateringen av felles kliniske vurderinger for legemidler til mennesker, i tillegg til mal for disse felles kliniske vurderingene, gjelder som forskrift med de tilpasninger som følger av vedlegg II, protokoll 1 til avtalen og avtalen for øvrig.

II

Hjemmelsrekke til forskrift om medisinsk utstyr (endring i kursiv) skal lyde:

Fastsatt av Helse- og omsorgsdepartementet 9. mai 2021 med hjemmel i lov 7. mai 2020 nr. 37 om medisinsk utstyr § 1 tredje ledd, § 2, § 4, § 6, § 7, § 8, § 11, § 13, § 14, § 15 og § 16, lov 16. juni 1994 nr. 20 om tekniske kontrollorgan som har til oppgave å gjennomføre samsvarsvurderingar § 7, lov 28. februar 1997 nr. 19 om folketrygd (folketrygdloven) § 5-14, lov 2. juli 1999 om spesialisthelsetjenesten m.m. (spesialisthelsetjenesteloven) § 4-4 og lov 20. juni 2008 nr. 44 om medisinsk og helsefaglig forskning (helseforskningsloven) § 13 fjerde ledd.

I forskrift 9. mai 2021 nr. 1476 om medisinsk utstyr gjøres følgende endringer:

Ny § 1g skal lyde:

§ 1g Metodevurdering av medisinsk utstyr

EØS-avtalen vedlegg II kapittel XXX nr. x (forordning (EU) 2021/2282) som fastsetter bestemmelser for medisinske metodevurdering av medisinsk utstyr gjelder som forskrift med de tilpasninger som følger av vedlegg II, protokoll 1 til avtalen og avtalen for øvrig.

I

(Legislative acts)

REGULATIONS

REGULATION (EU) 2021/2282 OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL

of 15 December 2021

on health technology assessment and amending Directive 2011/24/EU

(Text with EEA relevance)

THE EUROPEAN PARLIAMENT AND THE COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION,

Having regard to the Treaty on the Functioning of the European Union, and in particular Articles 114 and 168 thereof,

Having regard to the proposal from the European Commission,

After transmission of the draft legislative act to the national parliaments,

Having regard to the opinions of the European Economic and Social Committee ⁽¹⁾,

After consulting the Committee of the Regions,

Acting in accordance with the ordinary legislative procedure ⁽²⁾,

Whereas:

- (1) The development of health technologies is a key driver of economic growth and innovation in the Union and is key to achieving the high level of health protection that health policies need to ensure for the benefit of all. Health technologies constitute an innovative sector of the economy and form part of an overall market for healthcare expenditure that accounts for 10 % of Union gross domestic product. Health technologies encompass medicinal products, medical devices, *in vitro* diagnostic medical devices and medical procedures, as well as measures for disease prevention, diagnosis or treatment.
- (2) Health technology assessment (HTA) is a scientific evidence-based process that allows competent authorities to determine the relative effectiveness of new or existing health technologies. HTA focuses specifically on the added value of a health technology in comparison with other new or existing health technologies.
- (3) HTA is able to contribute to the promotion of innovation, which offers the best outcomes for patients and society as a whole, and is an important tool for ensuring proper application and use of health technologies.
- (4) HTA can cover both clinical and non-clinical aspects of a health technology, depending on the healthcare system. The Union's co-funded joint actions on HTA (EUnetHTA Joint Actions) have identified nine domains by reference to which health technologies are assessed. Of these nine domains, four are clinical and five are non-clinical. The four clinical domains of assessment concern the identification of a health problem and current health technology, the

⁽¹⁾ OJ C 283, 10.8.2018, p. 28 and OJ C 286, 16.7.2021, p. 95.

⁽²⁾ Position of the European Parliament of 14 February 2019 (OJ C 449, 23.12.2020, p. 638) and position of the Council at first reading of 9 November 2021 (OJ C 493, 8.12.2021, p. 1). Position of the European Parliament of 14 December 2021 (not yet published in the Official Journal).

examination of the technical characteristics of the health technology under assessment, its relative safety, and its relative clinical effectiveness. The five non-clinical assessment domains concern cost and economic evaluation of a health technology, and its ethical, organisational, social and legal aspects.

- (5) HTA can improve scientific evidence used to inform clinical decision-making and patient access to health technologies, including where a health technology becomes obsolete. The outcome of HTA is used to inform decisions concerning the allocation of budgetary resources in the field of health, for example in relation to establishing the pricing or reimbursement levels of health technologies. HTA can therefore assist Member States in creating and maintaining sustainable healthcare systems, and stimulate innovation that delivers better outcomes for patients.
- (6) The carrying out of parallel assessments by multiple Member States and divergences between national laws, regulations and administrative provisions on the processes and methodologies of assessment can result in health technology developers being confronted with multiple and divergent requests for data. It can also lead to both duplication and variation in outcomes, resulting from the specific national healthcare context.
- (7) While Member States have carried out some joint assessments within the framework of the EUnetHTA Joint Actions, the voluntary cooperation and production of output has been inefficient, relying on project-based cooperation in the absence of a sustainable model of cooperation. The use of the results of the EUnetHTA Joint Actions, including their joint clinical assessments, at Member State level has remained limited, meaning that the duplication of assessments on the same health technology by HTA authorities and bodies in different Member States within identical or similar timeframes has not been sufficiently addressed. On the other hand, the main outcomes of the EUnetHTA Joint Actions should be considered when implementing this Regulation, in particular scientific output such as methodological and guidance documents as well as information technology (IT) tools to store and exchange information.
- (8) In its conclusions of 1 December 2014 on innovation for the benefit of patients ⁽³⁾, the Council acknowledged the key role that HTA has as a health policy tool to support evidence-based, sustainable and equitable choices in healthcare and health technologies for the benefit of patients. In those conclusions, the Council further called on the Commission to continue to support cooperation in a sustainable manner, and asked for joint work between Member States on HTA to be enhanced and for opportunities for cooperation on exchange of information between competent bodies to be explored. Furthermore, in its conclusions of 7 December 2015 on personalised medicine for patients ⁽⁴⁾, the Council invited Member States and the Commission to strengthen HTA methodologies applicable to personalised medicine, and the Council conclusions of 17 June 2016 on strengthening the balance in the pharmaceutical systems in the European Union and its Member States ⁽⁵⁾ provided further evidence that Member States see clear added value in cooperation on HTA. The joint report of October 2016 of the Commission's Directorate-General for Economic and Financial Affairs and the Economic Policy Committee further called for enhanced European cooperation on HTA. Finally, in its conclusions of 15 June 2021 on Access to medicines and medical devices for a Stronger and Resilient EU ⁽⁶⁾, the Council invited Member States and the Commission to explore the possibility of establishing an EU Real-World data collection and evidence generation action plan, which will promote better collaboration between ongoing national and cross-border initiatives and which could contribute to reducing evidence gaps in HTA and payer decisions.
- (9) The European Parliament, in its resolution of 2 March 2017 on EU options for improving access to medicines ⁽⁷⁾, called on the Commission to propose legislation on a European system for HTA as soon as possible and to harmonise transparent HTA criteria in order to assess the added therapeutic value and relative effectiveness of health technologies compared with the best available alternative, that takes into account the level of innovation and benefit for patients.

⁽³⁾ OJ C 438, 6.12.2014, p. 12.

⁽⁴⁾ OJ C 421, 17.12.2015, p. 2.

⁽⁵⁾ OJ C 269, 23.7.2016, p. 31.

⁽⁶⁾ OJ C 269 I, 7.7.2021, p. 3.

⁽⁷⁾ OJ C 263, 25.7.2018, p. 4.

- (10) In its communication of 28 October 2015 on Upgrading the Single Market: more opportunities for people and business, the Commission declared its intention to introduce an initiative on HTA to increase coordination in order to avoid multiple assessments of a product in different Member States and improve the functioning of the Single Market for health technologies.
- (11) This Regulation aims to achieve a high level of protection of health for patients and users while ensuring the smooth functioning of the internal market as regards medicinal products, medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices. At the same time, this Regulation establishes a framework to support Member State cooperation and the measures needed for clinical assessment of health technologies. Both objectives are being pursued simultaneously and, whilst inseparably linked, one is not secondary to the other. As regards Article 114 of the Treaty on the Functioning of the European Union (TFEU), this Regulation sets out the procedures and the rules for carrying out joint work and establishing a framework at Union level. As regards Article 168 TFEU, whilst aiming at providing a high level of health protection, this Regulation allows for cooperation between Member States on certain aspects of HTA.
- (12) Joint work should be produced following the principle of good administrative practice, and it should aim to achieve the highest level of quality, transparency and independence.
- (13) Health technology developers often face the difficulty of submitting the same information, data, analyses and other evidence to different Member States, and also at various points in time. The duplication of submissions and consideration of different timings for submission across Member States can constitute a significant administrative burden for health technology developers, in particular for smaller companies with limited resources, and might contribute to impeding and distorting market access, leading to a lack of business predictability, higher costs and, in the long run, negative effects on innovation. Thus, this Regulation should provide for a mechanism that ensures that any information, data, analyses and other evidence required for the joint clinical assessment should be submitted only once at Union level by the health technology developer.
- (14) In accordance with Article 168(7) TFEU, the Member States are responsible for the definition of their health policy and for the organisation and delivery of health services and medical care. Those responsibilities include the management of health services and medical care and especially the allocation of the resources assigned to them. It is necessary therefore that Union action is limited to those aspects of HTA that relate to the joint clinical assessment of a health technology and to ensure in particular that there are no value judgements in joint clinical assessments in order to respect the responsibilities of Member States pursuant to Article 168(7) TFEU. In that regard, the joint clinical assessments provided for by this Regulation constitute a scientific analysis of the relative effects of the health technology as assessed on the health outcomes against the chosen parameters which are based on the assessment scope. The scientific analysis will further include consideration of the degree of certainty of the relative effects, taking into account the strengths and limitations of the available evidence. The outcome of joint clinical assessments should therefore not affect the discretion of Member States to carry out assessments on the clinical added value of the health technologies concerned or predetermine subsequent decisions on pricing and reimbursement of health technologies, including the fixing of criteria for such pricing and reimbursement decisions, which could depend on both clinical and non-clinical considerations individually, or together, and which remain solely a matter of national competence.
- (15) Member States should be able to perform complementary clinical analyses, which are necessary for their overall national HTA process, on the health technologies for which a joint clinical assessment report is available. In particular, Member States should be able to perform complementary clinical analyses relating, *inter alia*, to patient groups, comparators or health outcomes other than those included in the joint clinical assessment report, or using a different methodology if that methodology would be required in the overall national HTA process of the Member State concerned. If additional information, data, analyses and other evidence is needed for complementary clinical analyses, Member States should be able to ask the health technology developers to submit the necessary information, data, analyses and other evidence. This Regulation should not restrict in any way Member States' rights to perform non-clinical assessments on the same health technology prior to, during the preparation of, or after the publication of a joint clinical assessment report.

- (16) In order to guarantee the highest quality of joint clinical assessments, ensure a wide acceptance and enable pooling of expertise and resources across national HTA authorities and bodies, it is appropriate to follow a stepwise approach, starting with a small number of jointly assessed medicinal products and only at a later stage requiring joint clinical assessments to be carried out for other medicinal products undergoing the centralised marketing authorisation procedure provided for under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council ⁽⁸⁾ and where those medicinal products are subsequently authorised for a new therapeutic indication.
- (17) Joint clinical assessments should also be carried out on certain medical devices as defined in Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council ⁽⁹⁾ which are in the highest risk classes and for which the relevant expert panels referred to in Article 106(1) of that Regulation have provided their opinions or views, as well as on *in vitro* diagnostic medical devices classified as class D pursuant to Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁰⁾.
- (18) Taking into consideration the complexity of certain medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices, and the expertise required to assess them, Member States should be able, where they see an added value, to undertake voluntary cooperation on HTA on medical devices classified as class IIb or III pursuant to Article 51 of Regulation (EU) 2017/745 and *in vitro* diagnostic medical devices classified as class D pursuant to Article 47 of Regulation (EU) 2017/746 which are software and which do not fall within the scope of joint clinical assessments under this Regulation.
- (19) In order to ensure that joint clinical assessments carried out on health technologies remain accurate and relevant, of high quality and based on the best scientific evidence available at any given time, it is appropriate to establish conditions for updating those assessments, in particular where additional data that becomes available subsequent to the initial assessment has the potential to increase the accuracy and quality of the assessment.
- (20) A Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (the 'Coordination Group') composed of Member States' representatives, in particular from HTA authorities and bodies, should be established with responsibility for overseeing the carrying out of joint clinical assessments and other joint work within the scope of this Regulation. In order to ensure a Member State-led approach to joint clinical assessments and joint scientific consultations, Member States should designate the members of the Coordination Group. Those members should be designated with the goal of ensuring a high level of competence in the Coordination Group. Members of the Coordination Group should designate HTA authorities and bodies to the subgroups, which provide adequate technical expertise for carrying out joint clinical assessments and joint scientific consultations, taking into account the need to provide expertise on the HTA of medicinal products, medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices.
- (21) To reflect the scientific nature of the cooperation and ensure that decisions taken by the Coordination Group meet the objectives of guaranteeing joint work of the highest scientific quality and impartiality, the Coordination Group should use its best endeavours to reach a consensus. If such a consensus cannot be reached, and in order to ensure a smooth decision-making mechanism in the Coordination Group, decisions of a technical and scientific nature should be taken on a simple majority basis where one vote is given to each Member State irrespective of the number of members of the Coordination Group from any given Member State. By way of exception, and given its different nature, decisions on the adoption of the annual work programme, the annual report and the strategic direction for the work of the subgroups should be taken on a qualified majority basis.
- (22) The Commission should not take part in votes on joint clinical assessments or comment on the content of joint clinical assessment reports.

⁽⁸⁾ Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Union procedures for the authorisation and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines Agency (OJ L 136, 30.4.2004, p. 1).

⁽⁹⁾ Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices, amending Directive 2001/83/EC, Regulation (EC) No 178/2002 and Regulation (EC) No 1223/2009 and repealing Council Directives 90/385/EEC and 93/42/EEC (OJ L 117, 5.5.2017, p. 1).

⁽¹⁰⁾ Regulation (EU) 2017/746 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on *in vitro* diagnostic medical devices and repealing Directive 98/79/EC and Commission Decision 2010/227/EU (OJ L 117, 5.5.2017, p. 176).

- (23) The Coordination Group should ensure that the scientific joint work as well as the procedures and methodology for the preparation of joint clinical assessment reports and joint scientific consultation outcome documents guarantee the highest quality, are prepared in a timely manner, and reflect the state of the art of medical science at the time of their preparation.
- (24) Methodologies for performing joint clinical assessments and joint scientific consultations should be adapted to include specificities of new health technologies for which some data may not be readily available. This may be the case for, inter alia, orphan medicinal products, vaccines and advanced therapy medicinal products.
- (25) The assessment scope for joint clinical assessments should be inclusive and should reflect all Member States' needs in terms of data and analyses to be submitted by the health technology developer.
- (26) Where joint clinical assessments are used to prepare subsequent administrative decisions at Member State level, they constitute one of several preparatory steps in a multi-step procedure. Member States remain the sole entity responsible for national HTA processes, for the conclusions on the value of a health technology and for the decisions resulting from HTAs. Member States should be able to determine at which step of their HTA process, and by which authority or body, the joint clinical assessment reports should be considered.
- (27) The Coordination Group should make all efforts to endorse the joint clinical assessment report by consensus. Where a consensus cannot be reached, and with a view to ensuring the finalisation of joint clinical assessment reports within the timeframe set, divergent scientific opinions should be included in those reports. To ensure the integrity of the system of joint clinical assessments and the aim for consensus, the inclusion of divergent scientific opinions should be limited to those opinions which are fully justified on scientific grounds, and therefore should be considered as an exceptional measure.
- (28) Member States should remain responsible for drawing conclusions at national level on the clinical added value of a health technology, as such conclusions depend on the specific healthcare context in any given Member State, and on the relevance of individual analyses included in the joint clinical assessment report (for example, several comparators could be included in the joint clinical assessment report, of which only a selection is relevant to a given Member State). The joint clinical assessment report should include a description of the relative effects observed for the health outcomes analysed, including numerical results and confidence intervals, and an analysis of scientific uncertainty and strengths and limitations of the evidence (for example, internal and external validity). The joint clinical assessment report should be factual and should not contain any value judgement, ranking of health outcomes, conclusions on the overall benefit or clinical added value of the assessed health technology, any position on the target population in which the health technology should be used, or any position on the place the health technology should have in the therapeutic, diagnostic or preventive strategy.
- (29) Transparency and public awareness of the process is essential. Where there is confidential data for commercial reasons, the reasons for confidentiality need to be clearly set out and justified and the confidential data well delimited and protected.
- (30) Where Member States conduct HTAs at national or regional level for health technologies that have been assessed at Union level, they should consider the joint clinical assessment reports at that level. In that regard, especially taking into account that different timing can apply for national HTA decisions, Member States should be able to take into account information, data, analyses and other evidence that were not part of the joint clinical assessment at Union level. The HTA conducted at national or regional level on a health technology that has been assessed at Union level should be made available to the Coordination Group.
- (31) In the context of this Regulation, the term 'give due consideration', when applied to a joint clinical assessment report, means that the report should be part of the documentation of authorities or bodies involved in HTA activities at Member State or regional level and should be considered for any HTA at Member State level. If the joint clinical assessment report is available, it should be part of the documentation that supports the national HTA process. However, the content of the joint clinical assessment report is scientific in nature and should not be binding on

those authorities or bodies or on Member States. If a joint clinical assessment report is not available at the time when the national HTA is finalised, this should not delay any subsequent process at Member State level. A joint clinical assessment report should have no external impact on applicants and other parties other than the Member States.

- (32) The obligation on Member States not to request at national level any information, data, analyses or other evidence which has been submitted by health technology developers at Union level reduces, where health technology developers comply with information submission requirements laid down pursuant to this Regulation, the administrative and financial burden on them which would result from being confronted with multiple and divergent requests for information, data, analyses or other evidence at Member State level. That obligation should however not exclude the possibility of Member States asking health technology developers for clarification about the submitted information, data, analyses or other evidence.
- (33) The obligation on Member States not to request at national level the same information, data, analyses or other evidence that has been already submitted by health technology developers at Union level should not encompass requests of information, data, analyses or other evidence within the scope of early access programmes at Member State level. Such early access programmes at Member State level aim to provide patient access to medicinal products in situations of high unmet medical needs before a centralised marketing authorisation has been granted.
- (34) Health technology developers should not submit any information, data, analyses or other evidence at national level that has been already submitted at Union level. This ensures that Member States can only request information, data, analyses and other evidence from health technology developers at Member State level that are not already available at Union level.
- (35) For medicinal products, directly comparative clinical studies which are randomised, blinded and include a control group, the methodology of which conforms to international standards of evidence-based medicine, should be preferentially considered when conducting a joint clinical assessment. That approach should however not *per se* exclude observational studies, including those based on real world data, when such studies are accessible.
- (36) The timeframe for joint clinical assessments for medicinal products should be fixed, as far as possible, by reference to the timeframe applicable to the completion of the centralised marketing authorisation procedure provided for under Regulation (EC) No 726/2004. Such coordination should ensure that joint clinical assessments could effectively facilitate market access and contribute to the timely availability of innovative health technologies for patients. Health technology developers should therefore respect the deadlines established pursuant to this Regulation when submitting the requested information, data, analyses and other evidence.
- (37) The establishment of a timeframe for the joint clinical assessments for medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices should take into account the highly decentralised market access pathway for those devices and the availability of appropriate evidence data required to carry out a joint clinical assessment. As the required evidence may only become available after the medical device or the *in vitro* diagnostic medical device has been placed on the market, and in order to allow for their selection for joint clinical assessment at an appropriate time, it should be possible for assessments of such devices to take place after their placing on the market.
- (38) In all cases, the joint work carried out under this Regulation, in particular the joint clinical assessments, should aim to produce high-quality and timely results, and foster greater collaboration between Member States on HTA for medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices and should not delay or interfere with the CE marking of medical devices or *in vitro* diagnostic medical devices, or delay their market access. This work should be separate and distinct from the regulatory assessments conducted pursuant to Regulations (EU) 2017/745 and (EU) 2017/746 and should have no impact on decisions taken in accordance with those Regulations.

- (39) In order to facilitate the process of preparing joint clinical assessments, health technology developers should, in appropriate cases, be afforded the opportunity to engage in joint scientific consultations with the Coordination Group in order to obtain guidance on the information, data, analyses and other evidence that are likely to be required from clinical studies. Clinical studies comprise clinical trials of medicinal products, clinical investigations required for the clinical evaluation of medical devices and performance studies required for performance evaluations of *in vitro* diagnostic medical devices. Given the preliminary nature of the consultation, any guidance offered should not be legally binding either on the health technology developers or on HTA authorities and bodies. Such guidance, however, should reflect the state of the art of medical science at the time of the joint scientific consultation, in particular in the interest of patients.
- (40) Where joint scientific consultations are carried out in parallel with the preparation of scientific advice on medicinal products provided for under Regulation (EC) No 726/2004 or in parallel with the consultation on medical devices provided for in Regulation (EU) 2017/745, those parallel processes, including information exchange between the subgroups and the European Medicines Agency or the expert panels on medical devices, should be carried out with a view to ensuring that the generation of evidence fulfils the needs of the respective frameworks, while preserving the separation of their respective remits.
- (41) Joint clinical assessments and joint scientific consultations necessitate the sharing of confidential information between health technology developers and HTA authorities and bodies. In order to ensure the protection of such information, information provided to the Coordination Group in the framework of joint clinical assessments and joint scientific consultations should only be disclosed to a third party after a confidentiality agreement has been concluded. In addition, it is necessary that any information made public about the results of joint scientific consultations is presented in an anonymised format with the removal of any information of a commercially sensitive nature.
- (42) In order to ensure the efficient use of available resources, it is appropriate to provide for a 'horizon scanning' exercise, to allow the early identification of emerging health technologies that are likely to have a major impact on patients, public health and healthcare systems, as well as to inform research. Such horizon scanning could be used to support the Coordination Group in planning its work, in particular in relation to joint clinical assessments and joint scientific consultations, and could also provide information for long term planning purposes at both Union and national levels.
- (43) The Union should continue to support voluntary cooperation on HTA between Member States in areas such as the development and implementation of vaccination programmes and the capacity building of national HTA systems. Such voluntary cooperation should also facilitate synergies with initiatives under the digital single market strategy in relevant digital and data-driven healthcare areas with a view to providing additional real world evidence relevant for HTA. The voluntary cooperation on HTA can also cover areas such as diagnostics used to supplement treatment, surgical procedures, prevention, screening and health promotion programmes, information and communications technology tools and integrated care processes. Different demands are involved in assessing different health technologies, depending on their specific features, meaning that a cohesive approach which can cater for those different health technologies is needed in the field of HTA.
- (44) In order to ensure the inclusiveness and transparency of the joint work, the Coordination Group should engage and consult widely with stakeholder organisations with an interest in Union cooperation on HTA, including patient organisations, healthcare professional organisations, clinical and learned societies, health technology developer associations, consumer organisations and other relevant non-governmental organisations in the field of health. A stakeholder network should be set up to facilitate dialogue between stakeholder organisations and the Coordination Group.
- (45) In order to ensure that joint work is of the highest scientific quality and reflects the state of the art, external experts with relevant in-depth specialised expertise should provide input on joint clinical assessments and joint scientific consultations. Such experts should include clinical experts in the therapeutic area concerned, patients affected by the disease, and other relevant experts on, for example, the type of health technology concerned or issues related to clinical study design. European Reference Networks could also be used as source to identify those experts and access

relevant knowledge in specific therapeutic areas. Patients, clinical experts and other relevant experts should be selected for their subject matter expertise and act in individual capacity rather than representing any particular organisation, institution or Member State. In order to preserve the scientific integrity of the joint clinical assessments and joint scientific consultations, rules should be developed to ensure the independence and impartiality of patients, clinical experts and other relevant experts involved, and avoid conflicts of interest.

- (46) Cooperation in the field of HTA plays an important role throughout the health technology lifecycle from the early developmental stage, through horizon scanning and joint scientific consultation, and later once the health technology is on the market through a joint clinical assessment and its update.
- (47) In order to ensure a uniform and Member State-driven approach to the joint work provided for in this Regulation, the Coordination Group should develop its detailed procedural steps and the timeframe for joint clinical assessments, updates of joint clinical assessments and joint scientific consultations. Where appropriate, and taking into account the results of the work undertaken in the EUnetHTA Joint Actions, the Coordination Group should develop distinct rules for medicinal products, medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices.
- (48) The Coordination Group should develop methodological guidance on the joint work provided for in this Regulation, following international standards of evidence-based medicine. The assessment process should rely on relevant, up-to-date and high quality clinical evidence. The Coordination Group should also develop guidance on the appointment of assessors and co-assessors for joint clinical assessments and joint scientific consultations, including on the scientific expertise required to implement the joint work set out in this Regulation.
- (49) In order to ensure a uniform approach to the joint work provided for in this Regulation, implementing powers should be conferred on the Commission to decide that, where certain conditions are met, other medicinal products should be subject to joint clinical assessments at a date prior to that established in this Regulation, to select certain medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices to be subject to joint clinical assessments, and to establish detailed procedural rules related to certain aspects of joint clinical assessments and joint scientific consultations, general procedural rules regarding certain aspects of joint clinical assessments, and the format and the templates of submission and report documents. Where appropriate, distinct rules should be developed for medicinal products, medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices. Those powers should be exercised in accordance with Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁾.
- (50) When preparing the implementing acts referred to in this Regulation, it is of particular importance that the Commission carry out appropriate consultations during its preparatory work, including with the Coordination Group and at expert level, and that those consultations be conducted in accordance with the principles laid down in the Interinstitutional Agreement of 13 April 2016 on Better Law-Making ⁽²⁾.
- (51) In order to ensure that sufficient resources are available for the joint work provided for under this Regulation, the Union should seek to provide stable and permanent financing for the joint work and voluntary cooperation, and for the framework to support those activities. The financing should cover in particular the costs of producing joint clinical assessment and joint scientific consultation reports. Member States should also have the possibility to second national experts to the Commission in order to support the secretariat of the Coordination Group.
- (52) In order to facilitate the joint work and the exchange of information between Member States on HTA, provision should be made for the establishment of an IT platform that contains appropriate databases and secure channels for communication. The Commission should build on databases and functionalities developed under the EUnetHTA Joint Actions for the exchange of information and evidence, and aim to ensure a link between the IT platform and other data infrastructures relevant for the purposes of HTA, such as registries and databases related to real world data. In developing such an IT platform, the opportunities offered by the future European Health Data Space should be also explored.

⁽¹⁾ Regulation (EU) No 182/2011 of the European Parliament and of the Council of 16 February 2011 laying down the rules and general principles concerning mechanisms for control by Member States of the Commission's exercise of implementing powers (OJ L 55, 28.2.2011, p. 13).

⁽²⁾ OJ L 123, 12.5.2016, p. 1.

- (53) In order to ensure the smooth establishment and operation of Union-level joint clinical assessments, as well as to safeguard their quality, it is appropriate to start with a small number of joint clinical assessments. As from three years after the date of application of this Regulation, a progressive expansion of the number of joint clinical assessments should take place.
- (54) In order to ensure that the support framework continues to be as efficient and cost-effective as possible, the Commission should report to the European Parliament and to the Council on the application of this Regulation no later than three years after its date of application. The report should focus on reviewing the added value of the joint work for the Member States. In particular, the report should consider whether there is a need to introduce a fee-paying mechanism, which would ensure the independence of the Coordination Group, through which health technology developers would also contribute to the financing of joint scientific consultations. In addition, the report should review the effect of the non-duplication of the request of information, data, analyses and other evidence for joint clinical assessment in terms of reducing the administrative burden for the Member States and health technology developers, facilitating market access for new and innovative products and reducing costs. The report could trigger an assessment on the progress made regarding patient access to innovative health technologies, the sustainability of health systems and the HTA capacity at Member State level.
- (55) No later than two years after the beginning of assessing medicinal products that fall under the scope of this Regulation, Member States should report to the Commission on the application of this Regulation and, in particular, on their assessment of the added value of the joint clinical assessment reports in their national HTA processes and the workload of the Coordination Group.
- (56) In order to adjust the list of information to be submitted by health technology developers, the power to adopt acts in accordance with Article 290 TFEU should be delegated to the Commission in view of amending Annexes I and II. It is of particular importance that the Commission carry out appropriate consultations during its preparatory work, including at expert level, and that those consultations be conducted in accordance with the principles laid down in the Interinstitutional Agreement of 13 April 2016 on Better Law-Making. In particular, to ensure equal participation in the preparation of delegated acts, the European Parliament and the Council receive all documents at the same time as Member States' experts, and their experts systematically have access to meetings of Commission expert groups dealing with the preparation of delegated acts.
- (57) Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council ⁽¹³⁾ provides that the Union is to support and facilitate the cooperation and the exchange of scientific information among Member States within a voluntary network connecting national authorities or bodies responsible for HTA designated by the Member States. As those matters are governed by this Regulation, Directive 2011/24/EU should be amended accordingly.
- (58) Since the objective of this Regulation, namely to establish a framework of joint clinical assessments of health technologies that fall under the scope of this Regulation at Union level, cannot be sufficiently achieved by the Member States but can rather, by reason of the scale and effects of the action, be better achieved at Union level, the Union may adopt measures, in accordance with the principle of subsidiarity as set out in Article 5 of the Treaty on European Union (TEU). In accordance with the principle of proportionality as set out in that Article, this Regulation does not go beyond what is necessary in order to achieve that objective,

HAVE ADOPTED THIS REGULATION:

CHAPTER I

GENERAL PROVISIONS

Article 1

Subject matter

1. This Regulation establishes:
 - (a) a support framework and procedures for cooperation of Member States on health technologies at Union level;

⁽¹³⁾ Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare (OJ L 88, 4.4.2011, p. 45).

- (b) a mechanism which lays down that any information, data, analyses and other evidence required for the joint clinical assessment of health technologies is to be submitted by the health technology developer only once at Union level;
- (c) common rules and methodologies for the joint clinical assessment of health technologies.

2. This Regulation shall not affect Member States' competence to draw conclusions on the relative effectiveness of health technologies or to take decisions on the use of a health technology in their specific national health context. It shall not interfere with the exclusive national competence of Member States, including those for national pricing and reimbursement decisions, or affect any other competences which concern Member States' management and delivery of health services or medical care or the allocation of resources assigned to them.

Article 2

Definitions

For the purposes of this Regulation, the following definitions apply:

- (1) 'medicinal product' means a medicinal product as defined in Article 1, point (2), of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁴⁾;
- (2) 'medical device' means a medical device as defined in Article 2, point (1), of Regulation (EU) 2017/745;
- (3) '*in vitro* diagnostic medical device' means an *in vitro* diagnostic medical device as defined in Article 2, point (2), of Regulation (EU) 2017/746;
- (4) 'health technology' means a health technology as defined in Article 3, point (l), of Directive 2011/24/EU;
- (5) 'health technology assessment' or 'HTA' means a multidisciplinary process that summarises information about the medical, patient and social aspects and the economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased and robust manner;
- (6) 'joint clinical assessment' of a health technology means the scientific compilation and the description of a comparative analysis of the available clinical evidence on a health technology in comparison with one or more other health technologies or existing procedures, in accordance with an assessment scope agreed pursuant to this Regulation, and based on the scientific aspects of the clinical domains of HTA of the description of the health problem addressed by the health technology and the current use of other health technologies addressing that health problem, the description and technical characterisation of the health technology, the relative clinical effectiveness, and the relative safety of the health technology;
- (7) 'non-clinical assessment' means the part of an HTA based on the non-clinical domains of HTA of the cost and economic evaluation of a health technology, and the ethical, organisational, social and legal aspects related to its use;
- (8) 'collaborative assessment' means a clinical assessment of a medical device or an *in vitro* diagnostic medical device carried out at Union level by a number of interested HTA authorities and bodies participating on a voluntary basis;
- (9) 'assessment scope' means the set of parameters for joint clinical assessment in terms of patient population, intervention, comparators and health outcomes requested jointly by Member States.

Article 3

Member State Coordination Group on Health Technology Assessment

1. The Member State Coordination Group on Health Technology Assessment (the 'Coordination Group') is hereby established.

⁽¹⁴⁾ Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (OJ L 311, 28.11.2001, p. 67).

2. Member States shall designate their members of the Coordination Group and inform the Commission thereof and of any subsequent changes. The members of the Coordination Group shall appoint their representatives in the Coordination Group on an *ad hoc* or permanent basis, and inform the Commission of their appointment and any subsequent changes.

3. The members of the Coordination Group shall designate their national or regional authorities and bodies as members of subgroups of the Coordination Group. The members of the Coordination Group may designate more than one member to a subgroup, including the member of the Coordination Group, without prejudice to the rule that each Member State shall have one vote. The members of the subgroup shall appoint their representatives, who shall have the appropriate HTA expertise, in the subgroups on an *ad hoc* or permanent basis and inform the Commission of their appointment and any subsequent changes. Where there is a need for specific knowledge, members of the subgroup may appoint more than one representative.

4. The Coordination Group shall, in principle, act by consensus. Where consensus cannot be reached, the adoption of a decision shall require the support of members representing a simple majority of the Member States. Each Member State shall have one vote. The results of the votes shall be recorded in the minutes of the Coordination Group's meetings. Where a vote takes place, members may ask for divergent opinions to be recorded in the minutes of the meeting in which the vote took place.

5. By way of derogation from paragraph 4 of this Article, where consensus cannot be reached, the Coordination Group shall adopt, by a qualified majority as defined in Article 16(4) TEU and Article 238(3), point (a), TFEU, its annual work programme, its annual report and the strategic direction referred to in paragraph 7, points (b) and (c), of this Article.

6. Meetings of the Coordination Group shall be chaired and co-chaired by two elected members from the Coordination Group, from different Member States, for a limited term to be determined by its rules of procedure. The chair and the co-chair shall be impartial and independent. The Commission shall act as the secretariat of the Coordination Group and support its work in accordance with Article 28.

7. The Coordination Group shall:

- (a) adopt its rules of procedure and update those rules where necessary;
- (b) adopt its annual work programme and annual report pursuant to Article 6;
- (c) provide strategic direction for the work of its subgroups;
- (d) adopt methodological guidance on joint work following international standards of evidence-based medicine;
- (e) adopt detailed procedural steps and the timeframe for the conduct of joint clinical assessments and for updates thereof;
- (f) adopt detailed procedural steps and the timeframe for the conduct of joint scientific consultations, including submissions of requests from health technology developers;
- (g) adopt guidance on the appointment of assessors and co-assessors for joint clinical assessments and joint scientific consultations, including on the scientific expertise required;
- (h) coordinate and approve the work of its subgroups;
- (i) ensure cooperation with relevant Union level bodies established pursuant to Regulations (EC) No 726/2004, (EU) 2017/745 and (EU) 2017/746 to facilitate the generation of additional evidence necessary for its work;
- (j) ensure appropriate involvement of stakeholder organisations and experts in its work;
- (k) establish subgroups, in particular for the following:
 - (i) joint clinical assessments;
 - (ii) joint scientific consultations;
 - (iii) identification of emerging health technologies;
 - (iv) development of methodological and procedural guidance.

8. The Coordination Group and its subgroups may meet in different configurations, in particular for the following categories of health technology: medicinal products, medical devices, *in vitro* diagnostic medical devices and other health technologies.

Article 4

Quality assurance

1. The Coordination Group shall ensure that the joint work carried out pursuant to Articles 7 to 23 is of the highest quality, follows international standards of evidence-based medicine, and is delivered in a timely manner. For that purpose, the Coordination Group shall establish procedures that are systematically reviewed. When developing such procedures, the Coordination Group shall consider the specificities of the health technology to which the joint work relates, including orphan medicinal products, vaccines and advanced therapy medicinal products.
2. The Coordination Group shall establish and regularly review standard operating procedures falling within the scope of Article 3(7), points (d), (e), (f) and (g).
3. The Coordination Group shall regularly review, and where necessary update, methodological and procedural guidance falling within the scope of Article 3(7), points (d), (e), (f) and (g).
4. Where appropriate, and taking into account the methodology already developed by the EUnetHTA Joint Actions, specific methodological and procedural guidance shall be developed for medicinal products, medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices.

Article 5

Transparency and conflict of interest

1. The Coordination Group shall carry out its activities in an independent, impartial and transparent manner.
2. The representatives appointed to the Coordination Group and its subgroups, and patients, clinical experts and other relevant experts participating in any joint work, shall not have any financial or other interests in the health technology developers' industrial sector which could affect their independence or impartiality.
3. The representatives appointed to the Coordination Group and its subgroups shall make a declaration of their financial and other interests and update it annually and whenever necessary. They shall disclose any other facts of which they become aware that might in good faith reasonably be expected to involve, or give rise to, a conflict of interest.
4. The representatives who participate in meetings of the Coordination Group and its subgroups shall declare, before each meeting, any interest which could be considered to be prejudicial to their independence or impartiality with respect to the items on the agenda. Where the Commission decides that a declared interest constitutes a conflict of interest, that representative shall not take part in any discussions or decision-making, or obtain any information concerning that item of the agenda. Such declarations of representatives and the decision of the Commission shall be recorded in the summary minutes of the meeting.
5. Patients, clinical experts and other relevant experts shall declare any financial and other interests relevant to the joint work in which they are due to participate. Such declarations and any actions taken as a result shall be recorded in the summary minutes of the meeting and in the outcome documents of the joint work in question.
6. The representatives appointed to the Coordination Group and its subgroups as well as patients, clinical experts and other relevant experts involved in the work of any subgroup shall, even after their duties have ceased, be subject to a requirement of professional secrecy.

7. The Commission shall lay down rules for the implementation of this Article in accordance with Article 25(1), point (a), and in particular rules for the assessment of conflict of interest referred to in paragraphs 3, 4 and 5 of this Article and the action to be taken where a conflict or potential conflict of interest arises.

Article 6

Annual work programme and annual report

1. The Coordination Group shall adopt each year, at the latest by 30 November, an annual work programme and subsequently amend it if necessary.

2. The annual work programme shall set out the joint work to be carried out in the calendar year following its adoption, covering:

- (a) the planned number and type of joint clinical assessments, and the planned number of updates of joint clinical assessments according to Article 14;
- (b) the planned number of joint scientific consultations;
- (c) the planned number of assessments in the area of voluntary cooperation, considering their impact on patients, public health or healthcare systems.

3. In the preparation or amendment of the annual work programme, the Coordination Group shall:

- (a) take into account the reports on emerging health technologies referred to in Article 22;
- (b) take into account the information from the European Medicines Agency that is provided by the Commission pursuant to Article 28 on the status of submitted and upcoming marketing authorisation applications for medicinal products referred to in Article 7; as new regulatory data becomes available, the Commission shall share such information with the Coordination Group so that the annual work programme can be amended;
- (c) take into account information provided by the Medical Device Coordination Group established in Article 103 of Regulation (EU) 2017/745 ('Medical Device Coordination Group') or other sources, and provided by the Commission pursuant to Article 28 of this Regulation on the work of the relevant expert panels referred to in Article 106(1) of Regulation (EU) 2017/745 ('expert panels');
- (d) consult the stakeholder network referred to in Article 29, and take into account its comments;
- (e) take into account the resources available to the Coordination Group for the joint work;
- (f) consult the Commission on the draft annual work programme and take its opinion into account.

4. The Coordination Group shall adopt each year, at the latest by 28 February, its annual report.

5. The annual report shall provide information on the joint work carried out in the calendar year preceding its adoption.

CHAPTER II

JOINT WORK ON HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT AT UNION LEVEL

SECTION 1

Joint clinical assessments

Article 7

Health technologies subject to joint clinical assessments

1. The following health technologies shall be subject to joint clinical assessments:
 - (a) medicinal products as referred to in Article 3(1) and Article 3(2), point (a), of Regulation (EC) No 726/2004, for which the application for a marketing authorisation is submitted in accordance with that Regulation after the relevant dates set out in paragraph 2 of this Article, and for which that application is in compliance with Article 8(3) of Directive 2001/83/EC;
 - (b) medicinal products authorised in the Union for which a joint clinical assessment report has been published, in cases where an authorisation is granted pursuant to the second subparagraph of Article 6(1) of Directive 2001/83/EC for a variation to an existing marketing authorisation which corresponds to a new therapeutic indication;
 - (c) medical devices classified as class IIb or III pursuant to Article 51 of Regulation (EU) 2017/745 for which the relevant expert panels have provided a scientific opinion in the framework of the clinical evaluation consultation procedure pursuant to Article 54 of that Regulation, and subject to selection pursuant to paragraph 4 of this Article;
 - (d) *in vitro* diagnostic medical devices classified as class D pursuant to Article 47 of Regulation (EU) 2017/746 for which the relevant expert panels have provided their views in the framework of the procedure pursuant to Article 48(6) of that Regulation, and subject to selection pursuant to paragraph 4 of this Article.
2. The dates referred to in paragraph 1, point (a), shall be as follows:
 - (a) 12 January 2025, for medicinal products with new active substances for which the applicant declares in its application for authorisation submitted to the European Medicines Agency that it contains a new active substance for which the therapeutic indication is the treatment of cancer and medicinal products which are regulated as advanced therapy medicinal products pursuant to Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁵⁾;
 - (b) 13 January 2028, for medicinal products which are designated as orphan medicinal products pursuant to Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁶⁾;
 - (c) 13 January 2030, for medicinal products referred to in paragraph 1 other than those referred to in points (a) and (b) of this paragraph.
3. By way of derogation from paragraph 2 of this Article, the Commission, upon a recommendation from the Coordination Group, shall adopt a decision by means of an implementing act establishing that medicinal products referred to in that paragraph shall be subject to joint clinical assessment at a date earlier than the dates set out in that paragraph, provided that the medicinal product, in particular according to Article 22, has the potential to address an unmet medical need or a public health emergency or has a significant impact on healthcare systems.

⁽¹⁵⁾ Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council of 13 November 2007 on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004 (OJ L 324, 10.12.2007, p. 121).

⁽¹⁶⁾ Regulation (EC) No 141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products (OJ L 18, 22.1.2000, p. 1).

4. After 12 January 2025, the Commission, after seeking a recommendation from the Coordination Group, shall adopt a decision, by means of an implementing act and at least every two years, selecting the medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices referred to in paragraph 1, points (c) and (d), for joint clinical assessment based on one or more of the following criteria:

- (a) unmet medical needs;
- (b) first in class;
- (c) potential impact on patients, public health or healthcare systems;
- (d) incorporation of software using artificial intelligence, machine learning technologies or algorithms;
- (e) significant cross-border dimension;
- (f) major Union-wide added value.

5. The implementing acts referred to in paragraphs 3 and 4 of this Article shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 33(2).

Article 8

Initiation of joint clinical assessments

1. The Coordination Group shall carry out joint clinical assessments on health technologies on the basis of its annual work programme.

2. The Coordination Group shall initiate joint clinical assessments of health technologies by designating the subgroup on joint clinical assessments to oversee the conduct of the joint clinical assessment on behalf of the Coordination Group.

3. The joint clinical assessment shall be conducted in accordance with the procedure established by the Coordination Group according to the requirements set out in this Article, in Article 3(7), point (e), and in Articles 4, 9, 10, 11 and 12, as well as the requirements to be established pursuant to Articles 15, 25 and 26.

4. The designated subgroup shall appoint, from among its members, an assessor and a co-assessor from different Member States to conduct the joint clinical assessment. The appointments shall take into account the scientific expertise necessary for the assessment. If the health technology has been the subject of a joint scientific consultation in accordance with Articles 16 to 21, the assessor and the co-assessor shall be different from those appointed pursuant to Article 18(3) for the preparation of the joint scientific consultation outcome document.

5. Notwithstanding paragraph 4, where, in exceptional circumstances, the necessary specific expertise is otherwise not available, the same assessor or co-assessor, or both, involved in the joint scientific consultation may be appointed to conduct the joint clinical assessment. Such an appointment shall be justified and subject to approval by the Coordination Group and shall be documented in the joint clinical assessment report.

6. The designated subgroup shall initiate a scoping process in which it identifies the relevant parameters for the assessment scope. The assessment scope shall be inclusive and reflect Member States' needs in terms of parameters and of the information, data, analysis and other evidence to be submitted by the health technology developer. The assessment scope shall include in particular all relevant parameters for the assessment in terms of:

- (a) the patient population;
- (b) the intervention or interventions;
- (c) the comparator or comparators;
- (d) the health outcomes.

The scoping process shall also take into account information provided by the health technology developer and input received from patients, clinical experts and other relevant experts.

7. The Coordination Group shall inform the Commission of the assessment scope of the joint clinical assessment.

Article 9

Joint clinical assessment reports and the dossier of the health technology developer

1. A joint clinical assessment shall result in a joint clinical assessment report that shall be accompanied by a summary report. Those reports shall not contain any value judgement or conclusions on the overall clinical added value of the assessed health technology and shall be limited to a description of the scientific analysis:

- (a) of the relative effects of the health technology as assessed on the health outcomes against the chosen parameters which are based on the assessment scope as set out pursuant to Article 8(6);
- (b) of the degree of certainty of the relative effects, taking into account the strengths and limitations of the available evidence.

2. The reports referred to in paragraph 1 shall be based on a dossier that contains complete and up-to-date information, data, analyses and other evidence submitted by the health technology developer to assess the parameters included in the assessment scope.

3. The dossier shall meet the following requirements:

- (a) the submitted evidence is complete with regard to the available studies and data that could inform the assessment;
- (b) the data has been analysed using appropriate methods to answer all research questions of the assessment;
- (c) the presentation of the data is well structured and transparent, thereby allowing for an appropriate assessment within the limited timeframes available;
- (d) it includes the underlying documentation in respect of the submitted information, thereby allowing the assessor and co-assessor to verify the accuracy of that information.

4. The dossier for medicinal products shall include the information set out in Annex I. The dossier for medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices shall include the information set out in Annex II.

5. The Commission is empowered to adopt delegated acts, in accordance with Article 32, to amend Annex I as regards the information required in the dossier for medicinal products, and to amend Annex II as regards the information required in the dossier for medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices.

Article 10

Obligations of health technology developers and consequences of non-compliance

1. The Commission shall inform the health technology developer of the assessment scope and request the submission of the dossier (first request). That request shall include the deadline for submission as well as the dossier template pursuant to Article 26(1), point (a), and refer to the requirements for the dossier in accordance with Article 9(2), (3) and (4). For medicinal products, the deadline for submission shall be at the latest 45 days prior to the envisaged date of the opinion of the Committee for Medicinal Products for Human Use referred to in Article 5(2) of Regulation (EC) No 726/2004.

2. The health technology developer shall submit the dossier to the Commission in accordance with the submission request made pursuant to paragraph 1.

3. The health technology developer shall not submit any information, data, analyses or other evidence at the national level that has been already submitted at Union level. That requirement shall not affect requests for additional information on medicinal products that fall within the scope of early access programmes at Member State level that aim to provide patient access to medicinal products in situations of high unmet medical needs before a centralised marketing authorisation has been granted.

4. Where the Commission confirms the timely submission of the dossier pursuant to paragraph 1 of this Article and that the dossier meets the requirements laid down in Article 9(2), (3) and (4), the Commission shall make the dossier available to the members of the Coordination Group in a timely manner via the IT platform referred to in Article 30 and inform the health technology developer thereof.

5. Where the Commission finds that the dossier fails to meet the requirements laid down in Article 9(2), (3) and (4), it shall request the missing information, data, analyses and other evidence from the health technology developer (second request). In such a case, the health technology developer shall submit the requested information, data, analyses and other evidence in accordance with the timeframe established pursuant to Article 15.

6. Where, after the second request referred to in paragraph 5 of this Article, the Commission deems that a dossier was not submitted in a timely manner by the health technology developer, or attests that it fails to meet the requirements laid down in Article 9(2), (3) and (4), the Coordination Group shall discontinue the joint clinical assessment. If the assessment is discontinued, the Commission shall make a statement on the IT platform referred to in Article 30, justifying the reasons for the discontinuation and shall inform the health technology developer accordingly. In the case of discontinuation of the joint clinical assessment, Article 13(1), point (d), shall not apply.

7. Where the joint clinical assessment has been discontinued and the Coordination Group, pursuant to Article 13(1), point (e), subsequently receives information, data, analyses and other evidence that formed part of the submission request referred to in paragraph 1 of this Article, the Coordination Group may re-initiate a joint clinical assessment in accordance with the procedure set out in this Section at the latest six months after the submission deadline referred to in paragraph 1 of this Article, once the Commission has confirmed that requirements laid down in Article 9(2), (3) and (4) have been fulfilled.

8. Without prejudice to paragraph 7, where a joint clinical assessment has been re-initiated, the Commission may request the health technology developer to submit updates of previously provided information, data, analyses and other evidence.

Article 11

Assessment process for joint clinical assessments

1. On the basis of the dossier submitted by the health technology developer and the assessment scope as set out pursuant to Article 8(6), the assessor, with the assistance of the co-assessor, shall prepare the draft joint clinical assessment and summary reports. The Coordination Group shall endorse the draft reports in accordance with the timeframe set out pursuant to Article 3(7), point (e). Those timeframes shall be:

- (a) for medicinal products, no later than 30 days following the adoption of a Commission decision granting a marketing authorisation;
- (b) for medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices, in accordance with the procedures for joint clinical assessments adopted pursuant to Article 3(7), point (e), and Article 15(1), point (b).

2. Where the assessor, with the assistance of the co-assessor, at any time during the preparation of the draft reports, considers that further specifications or clarifications or additional information, data, analyses or other evidence are necessary in order to carry out the assessment, the Commission shall request the health technology developer to provide such information, data, analyses or other evidence. The assessor and the co-assessor may also have recourse to databases

and other sources of clinical information, such as patient registries, where it is deemed necessary. Where new clinical data becomes available during the assessment process, the health technology developer concerned shall proactively inform the Coordination Group.

3. The members of the designated subgroup shall provide their comments on the draft reports.
4. The subgroup shall ensure that patients, clinical experts and other relevant experts are involved in the assessment process by being given the opportunity to provide input on the draft reports. Such input shall be provided within the framework and the timeframe set out pursuant to Article 15(1), point (c), and Article 25(1), point (b), and the procedure adopted by the Coordination Group, and shall be made available in a timely manner to the Coordination Group via the IT platform referred to in Article 30.
5. The draft reports shall be provided to the health technology developer. The health technology developer shall signal any purely technical or factual inaccuracies in accordance with the timeframes established pursuant to Article 15. The health technology developer shall also signal any information it considers to be confidential and justify its commercially sensitive nature. The health technology developer shall not provide any comments on the results of the draft assessment.
6. Following receipt and consideration of comments provided in accordance with this Article, the assessor, with the assistance of the co-assessor, shall prepare revised draft reports, and submit those revised draft reports to the Coordination Group via the IT platform referred to in Article 30.

Article 12

Finalisation of the joint clinical assessments

1. Upon receipt of the revised draft joint clinical assessment and summary reports, the Coordination Group shall review those reports.
2. The Coordination Group shall, within the timeframe set out pursuant to Article 3(7), point (e), and pursuant to Article 15(1), point (c), endeavour to endorse the revised draft reports by consensus. By way of derogation from Article 3(4), where a consensus cannot be reached, divergent scientific opinions, including the scientific grounds on which those opinions are based, shall be incorporated in the reports and the reports shall be deemed endorsed.
3. The Coordination Group shall submit the endorsed reports to the Commission for procedural review pursuant to Article 28, point (d). Where the Commission, within 10 working days of receipt of the endorsed reports, concludes that those reports do not comply with the procedural rules laid down pursuant to this Regulation or that they depart from the requirements adopted by the Coordination Group pursuant to this Regulation, it shall inform the Coordination Group of the reasons for its conclusion and request a review of the reports. The Coordination Group shall review the reports from a procedural point of view, take any necessary corrective actions, and re-endorse the reports in accordance with the procedure laid down in paragraph 2 of this Article.
4. The Commission shall publish, in a timely manner, the procedurally compliant reports endorsed or re-endorsed by the Coordination Group on the publicly accessible webpage of the IT platform referred to in Article 30(1), point (a), and shall inform the health technology developer of the publication.
5. If the Commission concludes that the re-endorsed reports still do not comply with the procedural rules referred to in paragraph 3 of this Article, it shall, in a timely manner, make available those reports and its procedural review on the secure intranet of the IT platform referred to in Article 30(1), point (b), for the consideration of Member States and inform the health technology developer accordingly. The Coordination Group shall include summary reports of those reports as part of its annual report adopted pursuant to Article 6(4) and published on the IT platform as laid down in Article 30(3), point (g).

*Article 13***Member States' rights and obligations**

1. When carrying out a national HTA on a health technology for which joint clinical assessment reports have been published or in respect of which a joint clinical assessment has been initiated, Member States shall:
 - (a) give due consideration to the published joint clinical assessment reports and all other information available on the IT platform referred to in Article 30, including the statement of discontinuation pursuant to Article 10(6), concerning that joint clinical assessment in their HTAs at Member State level; this shall not affect Member States' competence to draw their conclusions on the overall clinical added value of a health technology in the context of their specific healthcare system and to consider the parts of those reports relevant in that context;
 - (b) annex the dossier submitted by the health technology developer in accordance with Article 10(2) to the documentation of the HTA at Member State level;
 - (c) annex the published joint clinical assessment report to the HTA report at Member State level;
 - (d) not request at the national level information, data, analyses or other evidence that has been submitted by the health technology developer at Union level in accordance with Article 10(1) or (5);
 - (e) immediately share through the IT platform referred to in Article 30 any information, data, analyses and other evidence with the Coordination Group that they receive from the health technology developer at Member State level and which form part of the submission request made pursuant to Article 10(1).

2. Member States shall provide the Coordination Group through the IT platform referred to in Article 30 with information on the national HTA in respect of a health technology which has been subject to a joint clinical assessment within 30 days from the date of its completion. In particular, Member States shall provide information on how joint clinical assessment reports have been considered when carrying out a national HTA. The Commission shall, based on information from Member States, summarise the uptake of the joint clinical assessment reports in HTAs at Member State level and publish a report on that overview on the IT platform referred to in Article 30 at the end of each year to facilitate the exchange of information between Member States.

*Article 14***Updates of joint clinical assessments**

1. The Coordination Group shall carry out updates of joint clinical assessments where the initial joint clinical assessment report specified the need for an update when additional evidence for further assessment becomes available.

2. The Coordination Group may carry out updates of joint clinical assessments where requested by one or more of its members and new clinical evidence is available. When preparing the annual work programme the Coordination Group may review and decide on the need for updates of joint clinical assessments.

3. Updates shall be carried out in accordance with the same requirements set out pursuant to this Regulation for a joint clinical assessment and the procedural rules established pursuant to Article 15(1).

4. Without prejudice to paragraphs 1 and 2, Member States may carry out national updates of assessments on health technologies that have been subject to a joint clinical assessment. The members of the Coordination Group shall inform the Coordination Group before such updates are initiated. Where the need for the update concerns more than one Member State, the members concerned may request the Coordination Group to conduct a joint update pursuant to paragraph 2.

5. Once concluded, national updates shall be shared with the members of the Coordination Group via the IT platform referred to in Article 30.

*Article 15***Adoption of detailed procedural rules for joint clinical assessments**

1. The Commission shall adopt, by means of implementing acts, detailed procedural rules for:
 - (a) cooperation, in particular by exchange of information, with the European Medicines Agency on the preparation and update of joint clinical assessments of medicinal products;
 - (b) cooperation, in particular by exchange of information, with the notified bodies and expert panels on the preparation and update of joint clinical assessments of medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices;
 - (c) interaction, including timing thereof, with and between the Coordination Group, its subgroups and the health technology developers, patients, clinical experts and other relevant experts during joint clinical assessments and updates.
2. Implementing acts referred to in paragraph 1 of this Article shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 33(2).

SECTION 2

Joint scientific consultations*Article 16***Principles of joint scientific consultations**

1. The Coordination Group shall carry out joint scientific consultations in order to exchange information with health technology developers on their development plans for a given health technology. Those consultations shall facilitate the generation of evidence that meets the likely evidence requirements of a subsequent joint clinical assessment on that health technology. The joint scientific consultation shall include a meeting with the health technology developer and result in an outcome document that outlines the scientific recommendation made. Joint scientific consultations shall in particular concern all relevant clinical study design aspects, or clinical investigation design aspects, including comparators, interventions, health outcomes and patient populations. When carrying out joint scientific consultations on health technologies other than medicinal products, the specificities of those health technologies shall be taken into account.
2. A health technology shall be eligible for joint scientific consultations pursuant to paragraph 1 of this Article where it is likely to be the subject of joint clinical assessment pursuant to Article 7(1) and where the clinical studies and clinical investigations are still in the planning stage.
3. The joint scientific consultation outcome document shall not give rise to any legal effects on Member States, the Coordination Group or the health technology developer. Joint scientific consultations shall not prejudice the joint clinical assessment which may be carried out on the same health technology.
4. Where a Member State carries out a national scientific consultation on a health technology that has been the subject of a joint scientific consultation, in order to complement it or to address context-specific issues related to national HTA system, the member of the Coordination Group concerned shall inform the Coordination Group thereof via the IT platform referred to in Article 30.
5. Joint scientific consultations on medicinal products may take place in parallel with the scientific advice from the European Medicines Agency pursuant to Article 57(1), point (n), of Regulation (EC) No 726/2004. Such parallel consultations shall involve the exchange of information and have synchronised timing, while preserving the separation of the respective remits of the Coordination Group and the European Medicines Agency. Joint scientific consultations on medical devices may take place in parallel with the consultation of the expert panels pursuant to Article 61(2) of Regulation (EU) 2017/745.

*Article 17***Requests for joint scientific consultations**

1. For health technologies referred to in Article 16(2), health technology developers may request a joint scientific consultation.
2. Health technology developers of medicinal products may request that the joint scientific consultation take place in parallel with the process of receiving scientific advice from the European Medicines Agency. In such a case, the health technology developer shall make the request for scientific advice to the European Medicines Agency when submitting the request for the joint scientific consultation. Health technology developers of medical devices may request that the joint scientific consultation take place in parallel with the consultation of an expert panel. In such a case, when submitting the request for the joint scientific consultation, the health technology developer may make the request for a consultation with the expert panel, where appropriate.
3. The Coordination Group shall publish the dates of request periods and state the planned number of joint scientific consultations for each of those request periods on the IT platform referred to in Article 30. At the end of each request period, where the number of eligible requests exceeds the number of planned joint scientific consultations, the Coordination Group shall select the health technologies that are to be subject to joint scientific consultations, ensuring the equal treatment of requests concerning health technologies with similar intended indications. The criteria for selecting from eligible requests for medicinal products and medical devices shall be:
 - (a) unmet medical needs;
 - (b) first in class;
 - (c) potential impact on patients, public health, or healthcare systems;
 - (d) significant cross-border dimension;
 - (e) major Union-wide added value; or
 - (f) Union clinical research priorities.
4. Within 15 working days after the end of each request period, the Coordination Group shall inform the requesting health technology developer whether it will engage in the joint scientific consultation. Where the Coordination Group refuses the request, it shall inform the health technology developer thereof and explain the reasons, having regard to the criteria laid down in paragraph 3.

*Article 18***Preparation of the joint scientific consultations outcome document**

1. Following the acceptance of a request for a joint scientific consultation in accordance with Article 17, the Coordination Group shall initiate the joint scientific consultation by designating a subgroup for the joint scientific consultation. The joint scientific consultation shall be carried out in accordance with the requirements and procedures established pursuant to Article 3(7), point (f), and Articles 20 and 21.
2. The health technology developer shall submit up-to-date documentation containing the information necessary for the joint scientific consultation, in accordance with the requirements set out pursuant to Article 21, point (b), in the timeframe set out pursuant to Article 3(7), point (f).
3. The designated subgroup shall appoint from among its members an assessor and a co-assessor from different Member States to conduct the joint scientific consultation. The appointments shall take into account the scientific expertise necessary for the consultation.

4. The assessor, with the assistance of the co-assessor, shall prepare the draft joint scientific consultation outcome document in accordance with the requirements set out in this Article and in accordance with the guidance documents and procedural rules established pursuant to Article 3(7), points (d) and (f), and Article 20. For medicinal products, in accordance with international standards of evidence-based medicine, directly comparative clinical studies which are randomised, blinded and include a control group shall be advised whenever appropriate.
5. The members of the designated subgroup shall have the opportunity to provide their comments during the preparation of the draft joint scientific consultation outcome document. Members of the designated subgroup may, as appropriate, provide additional recommendations specific to their individual Member State.
6. The designated subgroup shall ensure that patients, clinical experts and other relevant experts are given an opportunity to provide input during the preparation of the draft joint scientific consultation outcome document.
7. The designated subgroup shall organise a face-to-face or virtual meeting for an exchange of views with the health technology developer and patients, clinical experts and other relevant experts.
8. Where the joint scientific consultation is carried out in parallel with the preparation of a scientific advice given by the European Medicines Agency or the consultation of an expert panel, representatives of the European Medicines Agency or of the expert panel, respectively, shall be invited to participate in the meeting, to facilitate coordination as appropriate.
9. Following receipt and consideration of any comments and input provided in accordance with this Article, the assessor, with the assistance of the co-assessor, shall finalise the draft joint scientific consultation outcome document.
10. The assessor, with the assistance of the co-assessor, shall take into account comments received during the preparation of the joint scientific consultation outcome document and submit its final draft, including any recommendations specific to individual Member States, to the Coordination Group.

Article 19

Approval of joint scientific consultation outcome documents

1. The finalised draft joint scientific consultation outcome document shall be subject to the approval of the Coordination Group within the timeframe set out pursuant to Article 3(7), point (f).
2. The Commission shall send the joint scientific consultation outcome document to the requesting health technology developer at the latest 10 working days after it has been finalised.
3. The Coordination Group shall include anonymised, aggregated, non-confidential summary information on the joint scientific consultations, including on comments received during their preparation, in its annual reports and on the publicly accessible webpage of the IT platform referred to in Article 30(1), point (a).

Article 20

Adoption of detailed procedural rules for joint scientific consultations

1. After consulting the Coordination Group, the Commission shall adopt, by means of implementing acts, detailed procedural rules for:
 - (a) submission of requests from health technology developers;
 - (b) the selection and consultation of stakeholder organisations and patients, clinical experts and other relevant experts in joint scientific consultation;

- (c) cooperation, in particular by exchange of information, with the European Medicines Agency on joint scientific consultations on medicinal products where a health technology developer requests the consultation to be carried out in parallel with a process for scientific advice from the European Medicines Agency;
 - (d) cooperation, in particular by exchange of information, with the expert panels on the joint scientific consultations on medical devices where a health technology developer requests the consultation to be carried out in parallel with the consultation of those expert panels.
2. Implementing acts referred to in paragraph 1 of this Article shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 33(2).

Article 21

Format and templates of submission and outcome documents for joint scientific consultations

The Coordination Group shall establish in compliance with the procedural rules referred to in Article 20(1), point (a), the format and templates of:

- (a) requests from health technology developers for joint scientific consultations;
- (b) dossiers of information, data, analyses and other evidence to be submitted by health technology developers for joint scientific consultations;
- (c) joint scientific consultation outcome documents.

SECTION 3

Emerging health technologies

Article 22

Identification of emerging health technologies

1. The Coordination Group shall ensure the preparation of reports on emerging health technologies expected to have a major impact on patients, public health or healthcare systems. Those reports shall in particular address the estimated clinical impact and the potential organisational and financial consequences of emerging health technologies for national healthcare systems.
2. The preparation of the reports referred to in paragraph 1 shall be based on existing scientific reports or initiatives on emerging health technologies and information from relevant sources including:
 - (a) clinical study registers and scientific reports;
 - (b) the European Medicines Agency in relation to upcoming submissions of applications for marketing authorisation for medicinal products referred to in Article 7(1);
 - (c) the Medical Device Coordination Group;
 - (d) health technology developers on the health technologies they are developing;
 - (e) members of the stakeholder network referred to in Article 29.
3. The Coordination Group may consult stakeholder organisations which are not members of the stakeholder network referred to in Article 29 and other relevant experts, as appropriate.

SECTION 4

Voluntary cooperation on health technology assessment

Article 23

Voluntary cooperation

1. The Commission shall support the cooperation and the exchange of scientific information among Member States on:
 - (a) non-clinical assessments on health technologies;
 - (b) collaborative assessments on medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices;
 - (c) HTAs on health technologies other than medicinal products, medical devices or *in vitro* diagnostic medical devices;
 - (d) the provision of additional evidence necessary to support HTAs, in particular in relation to health technologies for compassionate use and obsolete health technologies;
 - (e) clinical assessments of health technologies referred to in Article 7 for which a joint clinical assessment is not yet initiated and of health technologies not referred to in that Article, in particular health technologies for which the report on emerging health technologies referred to in Article 22 has concluded that they are expected to have a major impact on patients, public health or healthcare systems.
2. The Coordination Group shall be used to facilitate the cooperation referred to in paragraph 1.
3. The cooperation referred to in paragraph 1, points (b) and (c), of this Article may be carried out using the procedural rules established in accordance with Article 3(7) and Articles 15 and 25 and using the format and templates established in accordance with Article 26.
4. The cooperation referred to in paragraph 1 of this Article shall be included in the annual work programmes of the Coordination Group and the results of the cooperation shall be included in its annual reports and on the IT platform referred to in Article 30.
5. Member States, through their designated member in the Coordination Group, may share national assessment reports on a health technology not referred to in Article 7, in particular on health technologies for which the report on emerging health technologies referred to in Article 22 has concluded that they are expected to have a major impact on patients, public health or healthcare systems, to the Coordination Group through the IT platform referred to in Article 30.
6. Member States may use methodological guidance developed pursuant to Article 3(7), point (d), for the purpose of national assessments.

CHAPTER III

GENERAL RULES FOR JOINT CLINICAL ASSESSMENTS

Article 24

National clinical assessment reports

Where an HTA, or its update, is carried out by a Member State on a health technology referred to in Article 7(1), that Member State, through its designated member in the Coordination Group, shall provide the national assessment report on that health technology to the Coordination Group through the IT platform referred to in Article 30 within 30 days after its completion.

*Article 25***General procedural rules**

1. The Commission shall adopt, after consulting all relevant stakeholders, by means of implementing acts, general procedural rules:
 - (a) ensuring that the members of the Coordination Group, its subgroups, as well as patients, clinical experts and other relevant experts take part in joint clinical assessments in an independent and transparent manner, free from conflict of interest;
 - (b) on the selection and consultation of stakeholder organisations and patients, clinical experts and other relevant experts in joint clinical assessments at Union level.
2. Implementing acts referred to in paragraph 1 of this Article shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 33(2).

*Article 26***Format and templates of submission and report documents**

1. The Commission shall adopt, by means of implementing acts, the format and templates in respect of:
 - (a) dossiers for information, data, analyses and other evidence to be provided by health technology developers for joint clinical assessments;
 - (b) joint clinical assessment reports;
 - (c) summary joint clinical assessment reports.
2. Implementing acts referred to in paragraph 1 of this Article shall be adopted in accordance with the examination procedure referred to in Article 33(2).

CHAPTER IV

SUPPORT FRAMEWORK*Article 27***Union financing**

1. The Union shall ensure the financing of the work of the Coordination Group and its subgroups, and of the activities in support thereof, which involve cooperation with the Commission, the European Medicines Agency, the Medical Device Coordination Group, expert panels and the stakeholder network referred to in Article 29. The Union's financial assistance to the activities under this Regulation shall be implemented in accordance with Regulation (EU, Euratom) 2018/1046 of the European Parliament and of the Council ⁽¹⁷⁾.
2. The financing referred to in paragraph 1 shall include financing for the participation of Member States' designated members of the Coordination Group and of its subgroups in support of the work on joint clinical assessments and joint scientific consultations, including the development of methodological guidance, and on the identification of emerging health technologies. Assessors and co-assessors shall be entitled to a special allowance compensating them for their work on joint clinical assessments and joint scientific consultations in accordance with internal Commission rules.

⁽¹⁷⁾ Regulation (EU, Euratom) 2018/1046 of the European Parliament and of the Council of 18 July 2018 on the financial rules applicable to the general budget of the Union, amending Regulations (EU) No 1296/2013, (EU) No 1301/2013, (EU) No 1303/2013, (EU) No 1304/2013, (EU) No 1309/2013, (EU) No 1316/2013, (EU) No 223/2014, (EU) No 283/2014, and Decision No 541/2014/EU and repealing Regulation (EU, Euratom) No 966/2012 (OJ L 193, 30.7.2018, p. 1).

*Article 28***Commission support for the Coordination Group**

The Commission shall support the work of the Coordination Group and act as its secretariat. In particular, the Commission shall:

- (a) host in its premises the meetings of the Coordination Group and of its subgroups;
- (b) decide on conflict of interest in accordance with the requirements set out in Article 5 and in the general procedural rules to be adopted in accordance with Article 25(1), point (a);
- (c) request the dossier from the health technology developer in accordance with Article 10;
- (d) supervise the procedures for joint clinical assessments and inform the Coordination Group about possible breaches thereof;
- (e) provide administrative, technical and IT support;
- (f) set up and maintain the IT platform pursuant to Article 30;
- (g) publish the information and documents, including the Coordination Group's annual work programmes, annual reports, summary minutes of its meetings, and reports and summary reports of joint clinical assessments, on the IT platform, in accordance with Article 30;
- (h) facilitate the cooperation, in particular through the exchange of information, with the European Medicines Agency on the joint work referred to in this Regulation related to medicinal products, including the sharing of confidential information;
- (i) facilitate the cooperation, in particular through the exchange of information, with expert panels and the Medical Device Coordination Group on the joint work referred to in this Regulation related to medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices, including the sharing of confidential information.

*Article 29***Stakeholder network**

1. The Commission shall establish a stakeholder network. The stakeholder network shall support the work of the Coordination Group and its subgroups upon request.

2. The stakeholder network shall be established through an open call for applications addressed to all eligible stakeholder organisations, in particular patient associations, consumer organisations, non-governmental organisations in the field of health, health technology developers and health professionals. The eligibility criteria shall be set out in the open call for applications and shall include:

- (a) proof of current or planned engagement in HTA development;
- (b) professional expertise relevant to the stakeholder network;
- (c) geographical coverage of several Member States;
- (d) communication and dissemination capabilities.

3. Organisations applying to become part of the stakeholder network shall declare their membership and sources of funding. Representatives of stakeholder organisations participating in activities of the stakeholder network shall declare any financial or other interests in the health technology developers' industrial sector which could affect their independence or impartiality.

4. The list of stakeholder organisations included in the stakeholder network, the declarations of those organisations on their membership and sources of funding, and the declarations of interest of representatives of stakeholder organisations shall be made publicly available on the IT platform referred to in Article 30.

5. The Coordination Group shall meet with the stakeholder network at least once each year in order to:
 - (a) update stakeholders on the joint work of the Coordination Group, including its main output;
 - (b) provide for an exchange of information.
6. The Coordination Group may invite members of the stakeholder network to attend its meetings as observers.

Article 30

IT platform

1. The Commission shall set up and maintain an IT platform consisting of:
 - (a) a publicly accessible webpage;
 - (b) a secure intranet for the exchange of information between members of the Coordination Group and its subgroups;
 - (c) a secure system for the exchange of information between the Coordination Group and its subgroups with health technology developers and experts participating in the joint work referred to in this Regulation, as well as with the European Medicines Agency and the Medical Device Coordination Group;
 - (d) a secure system for the exchange of information between members of the stakeholder network.
2. The Commission shall ensure appropriate levels of access to the information contained in the IT platform for Member States, members of the stakeholder network and the general public.
3. The publicly accessible webpage shall contain, in particular:
 - (a) an up-to-date list of the members of the Coordination Group and their appointed representatives, together with their qualifications and areas of expertise and their declarations of conflict of interest after the finalisation of the joint work;
 - (b) an up-to-date list of the members of the subgroups and their appointed representatives, together with their qualifications and areas of expertise and their declarations of conflict of interest after the finalisation of the joint work;
 - (c) the rules of procedure of the Coordination Group;
 - (d) all documentation under Article 9(1), Article 10(2) and (5) and Article 11(1) at the time the joint clinical assessment report is published, under Article 10(7) in the event that the joint clinical assessment was discontinued, and under Articles 15, 25 and 26;
 - (e) the agendas and summary minutes of the Coordination Group's meetings, including the decisions adopted and voting results;
 - (f) the eligibility criteria for stakeholders;
 - (g) the annual work programmes and annual reports;
 - (h) information on planned, on-going, and completed joint clinical assessments, including updates carried out in accordance with Article 14;
 - (i) the joint clinical assessment reports considered procedurally compliant in accordance with Article 12, together with all comments received during their preparation;
 - (j) information on Member States' national clinical assessment reports referred to in Article 13(2), including information provided by Member States on how joint clinical assessment reports were considered at national level, and Article 24;
 - (k) anonymised, aggregated, non-confidential summary information on joint scientific consultations;
 - (l) studies on the identification of emerging health technologies;

- (m) anonymised, aggregated, non-confidential information from the reports on emerging health technologies referred to in Article 22;
- (n) results of the voluntary cooperation between Member States undertaken pursuant to Article 23;
- (o) where a joint clinical assessment is discontinued, the statement pursuant to Article 10(6), including a list of the information, data, analyses or other evidence that were not submitted by the health technology developer;
- (p) the procedural review of the Commission according to Article 12(3);
- (q) standard operating procedures and guidance regarding quality assurance pursuant to Article 4(2) and (3);
- (r) the list of stakeholder organisations included in the stakeholder network, together with the declarations of those organisations on their membership and sources of funding, and the declarations of interests of their representatives, pursuant to Article 29(4).

Article 31

Evaluation and reporting

1. No later than 13 January 2028, the Commission shall present a report to the European Parliament and to the Council on the application of this Regulation. The report shall focus on reviewing:
 - (a) the added value for Member States of the joint work carried out pursuant to Chapter II and, in particular, whether the health technologies subject to joint clinical assessments in accordance with Article 7 and the quality of those joint clinical assessments correspond to the needs of Member States;
 - (b) the non-duplication of the request of information, data, analyses and other evidence for joint clinical assessment in terms of reducing the administrative burden for Member States and health technology developers;
 - (c) the functioning of the support framework set out in this Chapter and, in particular, whether there is a need to introduce a fee-paying mechanism through which health technology developers would also contribute to the financing of the joint scientific consultations.
2. No later than 13 January 2027, Member States shall report to the Commission on the application of this Regulation and, in particular, on the consideration of joint work pursuant to Chapter II in their national HTA processes, including the way joint clinical assessment reports have been considered when carrying out national HTAs pursuant to Article 13(2), and the workload of the Coordination Group. Member States shall also report on whether they have considered methodological guidance developed pursuant to Article 3(7), point (d), for the purpose of national assessments, as referred to in Article 23(6).
3. In the preparation of its report, the Commission shall consult the Coordination Group and use:
 - (a) the information provided by Member States in accordance with paragraph 2;
 - (b) the reports on emerging health technologies prepared in accordance with Article 22;
 - (c) the information provided by Member States in accordance with Articles 13(2) and 14(4).
4. The Commission shall, if appropriate, present a legislative proposal based on that report in order to update this Regulation.

CHAPTER V

FINAL PROVISIONS

Article 32

Exercise of the delegation

1. The power to adopt delegated acts is conferred on the Commission subject to the conditions laid down in this Article.
2. The power to adopt delegated acts referred to in Article 9(5) shall be conferred on the Commission for an indeterminate period of time from 11 January 2022.
3. The delegation of power referred to in Article 9(5) may be revoked at any time by the European Parliament or by the Council. A decision to revoke shall put an end to the delegation of the power specified in that decision. It shall take effect the day following the publication of the decision in the *Official Journal of the European Union* or at a later date specified therein. It shall not affect the validity of any delegated acts already in force.
4. Before adopting a delegated act, the Commission shall consult experts designated by each Member State in accordance with the principles laid down in the Interinstitutional Agreement of 13 April 2016 on Better Law-Making.
5. As soon as it adopts a delegated act, the Commission shall notify it simultaneously to the European Parliament and to the Council.
6. A delegated act adopted pursuant to Article 9(5) shall enter into force only if no objection has been expressed either by the European Parliament or the Council within a period of two months of notification of that act to the European Parliament and the Council or if, before the expiry of that period, the European Parliament and the Council have both informed the Commission that they will not object. That period shall be extended by two months at the initiative of the European Parliament or of the Council.

Article 33

Committee procedure

1. The Commission shall be assisted by a committee. That committee shall be a committee within the meaning of Regulation (EU) No 182/2011.
2. Where reference is made to this paragraph, Article 5 of Regulation (EU) No 182/2011 shall apply.
3. Where the Committee delivers no opinion, the Commission shall not adopt the draft implementing act and Article 5(4), third subparagraph, of Regulation (EU) No 182/2011 shall apply.

Article 34

Preparation of implementing acts

1. The Commission shall adopt the implementing acts referred to in Articles 15, 20, 25 and 26 at the latest by the date of application of this Regulation.
2. When preparing those implementing acts, the Commission shall take into account the distinctive characteristics of the medicinal product, medical device and *in vitro* diagnostic medical device sectors.

*Article 35***Amendment to Directive 2011/24/EU**

1. Article 15 of Directive 2011/24/EU is deleted.
2. References to the deleted Article shall be construed as references to this Regulation.

*Article 36***Entry into force and date of application**

1. This Regulation shall enter into force on the twentieth day following that of its publication in the *Official Journal of the European Union*.
2. It shall apply from 12 January 2025.

This Regulation shall be binding in its entirety and directly applicable in all Member States.

Done at Strasbourg, 15 December 2021.

For the European Parliament
The President
D. M. SASSOLI

For the Council
The President
A. LOGAR

ANNEX I

Dossier specifications for medicinal products

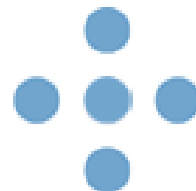
The dossier referred to in Article 9(2) of this Regulation shall for medicinal products include the following information:

- (a) the clinical safety and efficacy data included in the submission file to the European Medicines Agency;
 - (b) all up-to-date published and unpublished information, data, analyses and other evidence as well as study reports and study protocols and analysis plans from studies with the medicinal product for which the health technology developer was a sponsor and all available information on ongoing or discontinued studies with the medicinal product for which the health technology developer is a sponsor or otherwise financially involved, and corresponding information about studies by third parties if available, relevant to the assessment scope as set out in accordance with Article 8(6), including the clinical study reports and clinical study protocols if available to the health technology developer;
 - (c) HTA reports on the health technology subject to the joint clinical assessment;
 - (d) information on studies based on registries;
 - (e) if a health technology has been subject to a joint scientific consultation, the explanation from the health technology developer on any deviation from the recommended evidence;
 - (f) the characterisation of the medical condition to be treated, including the target patient population;
 - (g) the characterisation of the medicinal product under assessment;
 - (h) the research question elaborated in the submission dossier, reflecting the assessment scope as set out pursuant to Article 8(6);
 - (i) the description of methods used by the health technology developer in the development of the content of the dossier;
 - (j) the results of information retrieval;
 - (k) the characteristics of included studies;
 - (l) the results on effectiveness and safety of the intervention under assessment and the comparator;
 - (m) the relevant underlying documentation related to points (f) to (l).
-

ANNEX II

Dossier specifications for medical devices and *in vitro* diagnostic medical devices

1. The dossier referred to in Article 9(2) of this Regulation shall for medical devices include:
 - (a) the clinical evaluation assessment report;
 - (b) the manufacturer's clinical evaluation documentation submitted to the notified body pursuant to Section 6.1, points (c) and (d), of Annex II to Regulation (EU) 2017/745;
 - (c) the scientific opinion provided by the relevant expert panels in the framework of the clinical evaluation consultation procedure;
 - (d) all up-to-date published and unpublished information, data, analyses and other evidence as well as study reports and clinical study protocols and analysis plans from clinical studies with the medical device for which the health technology developer was a sponsor and all available information on ongoing or discontinued clinical studies with the medical device for which the health technology developer is a sponsor or otherwise financially involved, and corresponding information about clinical studies by third parties if available, relevant to the assessment scope as set out in accordance with Article 8(6), including the clinical study reports and clinical study protocols if available to the health technology developer;
 - (e) HTA reports on the health technology subject to a joint clinical assessment, where appropriate;
 - (f) data from registries concerning the medical device and information on studies based on registries;
 - (g) if a health technology has been subject to a joint scientific consultation, an explanation from the health technology developer on any deviation from the recommended evidence;
 - (h) the characterisation of the medical condition to be treated, including the target patient population;
 - (i) the characterisation of the medical device under assessment, including its instructions for use;
 - (j) the research question elaborated in the submission dossier, reflecting the assessment scope as set out pursuant to Article 8(6);
 - (k) the description of methods used by the health technology developer in the development of the content of the dossier;
 - (l) the results of information retrieval;
 - (m) the characteristics of included studies.
 2. The dossier referred to in Article 9(2) and (3) of this Regulation shall for *in vitro* diagnostic medical devices include:
 - (a) the performance evaluation report of the manufacturer;
 - (b) the manufacturer's performance evaluation documentation, referred to in Section 6.2 of Annex II to Regulation (EU) 2017/746;
 - (c) the scientific opinion provided by the relevant expert panels in the framework of the performance evaluation consultation procedure;
 - (d) the report of the Union reference laboratory.
-



Møtedato: 26.08 2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 100- 2024

Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 17. juni 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: ID2022_062, ID2022_026, ID2022_112, ID2019_103, ID2018_044, ID2021_015 og ID2018_062 hvor søknader om markedsføringstillatelse enten er trukket av firma eller avslått av EMA eller legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon (Sak 089-2024 i Interregionalt fagdirektørmøte).

- Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:
 - A. ID2022_062: Pralsetinib (Gavreto) til behandling av lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft hos pasienter over 12 år som har behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer og som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer.
 - B. ID2022_026: Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet.
 - C. ID2022_112: Canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom. canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom. .
 - D. ID2019_103: Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen hos voksne med BRCA- mutasjon som ikke har progrediert etter førstelinjebehandling med kjemoterapi.
 - E. ID2018_044: Olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi.
 - F. ID2021_015: Mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt.
 - G. ID2018_062: Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polynevropati.

- 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, 26.08. 2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte

Til:	Interregionalt fagdirektørmøte
Fra:	Fagdirektør i Helse Sør-Øst RHF
Dato:	04.06.2024
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 089-2024

Avbestilling av oppdrag gitt i Nye metoder

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om metodevurdering på syv metoder som gjelder følgende ID-nummer i Nye metoder: ID2022_062, ID2022_026, ID2022_112, ID2019_103, ID2018_044, ID2021_015, ID2018_062.

Direktoratet for medisinske produkter har informasjon om at søknader om markedsføringstillatelse enten er trukket av firma eller avslått av EMA for tre indikasjoner/indikasjonutvidelser: ID2022_062, ID2022_026, ID2022_112.

Bestillerforum for nye metoder besluttet følgende i sitt møte 27. mai 2024:
Søknaden om markedsføringstillatelse er trukket eller avslått for ID2022_062, ID2022_026 og ID2022_112. Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdragene. Sakene kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder sakene for beslutning.

Til fire oppdrag (ID2019_103, ID2018_044, ID2021_015 og ID2018_062) har firmaene ikke levert inn dokumentasjon, og Direktoratet for medisinske produkter har dermed ikke kunnet påbegynne arbeidet med metodevurderingene.

Bestillerforum for nye metoder besluttet følgende i sitt møte 27. mai 2024:
De aktuelle leverandørene har ikke levert dokumentasjonen som er nødvendig for å gjennomføre metodevurderingene. Bestillerforum for nye metoder avbestiller oppdragene. Sakene kan sendes til de regionale helseforetakene som forbereder sakene 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. ID2022_062: Oppdrag om en forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for pralsetinib (Gavreto) til behandling av lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft hos pasienter over 12 år som har behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer og som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 23.05.2022.
2. ID2022_026: Oppdrag om en forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 14.02.2022.
3. ID2022_112: Oppdrag om en forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom. canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom. . Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 26.09.2022.
4. ID2019_103: Oppdrag om hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen hos voksne med BRCA- mutasjon som ikke har progrediert etter førstelinjebehandling med kjemoterapi. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 18.11.2019.
5. ID2018_044: Oppdrag om hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 24.09.2018.
6. ID2021_015: Oppdrag om hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granultomatose med polyangitt. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 18.01.2021.
7. ID2018_062: Oppdrag om hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polynevropati. Oppdraget ble gitt 27.08.2018.

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:

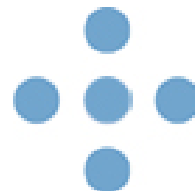
Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:

- A. ID2022_062: Pralsetinib (Gavreto) til behandling av lokalavansert eller metastatisk RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) eller RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft hos pasienter over 12 år som har behov for systemisk behandling etter tyrosinkinasehemmer og som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer.
- B. ID2022_026: Buprenorfin (Buvidal) til behandling av moderate til alvorlige kroniske smerter hos pasienter med opioidavhengighet.
- C. ID2022_112: Canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom. canakinumab (Ilaris) til behandling av voksne med Schnitzler syndrom. .
- D. ID2019_103: Olaparib (Lynparza) som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av metastatisk kreft i bukspyttkjertelen hos voksne med BRCA- mutasjon som ikke har progrediert etter førstelinjebehandling med kjemoterapi.
- E. ID2018_044: Olaparib (Lynparza) til behandling av HER2-negativ metastatisk brystkreft hos pasienter med mutasjon i BRCA 1/2, som er tidligere behandlet med kjemoterapi.
- F. ID2021_015: Mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granultomatose med polyangitt.
- G. ID2018_062: Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polynevropati.

- 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:

1. Notat av 14.05.2024 fra Direktoratet for medisinske produkter og Sekretariatet for nye metoder (Saksnummer 087-24).
2. Notat av 14.05.2024 fra Direktoratet for medisinske produkter og Sekretariatet for nye metoder (Saksnummer 088-24).



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 101 – 2024 Brukerrepresentasjon i Beslutningsforum for nye metoder. Forslag om ny brukerrepresentant.

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.

Hva saken omhandler i korte trekk

En av de to brukerrepresentantene i Beslutningsforum for nye metoder har valgt å trekke seg fra vervet før han har sittet ut sin periode på fire år. Sekretariatet for Nye metoder har kontaktet de regionale brukerutvalgene som har kommet med forslag om en ny brukerrepresentant som kan overta etter Torbjørn Akersveen (brukerrepresentant fra Helse Midt-Norge RHF).

Bakgrunn for saken

Beslutningsforum for nye metoder har hatt brukerrepresentasjon i møtene siden januar 2015. Fra januar 2022 har det vært to brukerrepresentanter i møtene. Brukerrepresentantene rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene og har observatørstatus med tale- og forslagsrett i møtene. Brukerrepresentantene oppnevnes for fire år.

Saksfremstilling

De regionale brukerutvalgene har kommet med forslag til følgende brukerrepresentant: Lars Peder Hammerstad – fra regionalt brukerutvalg i Helse Midt-Norge RHF.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder oppnevner Lars Peder Hammerstad som brukerrepresentant i Nye metoder fra september 2024.

Oslo, 26.08.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: *Saksnotat fra sekretariatet for Nye metoder vedrørende ny brukerrepresentant Beslutningsforum.*

Saksnummer: 103-2024

Til:	Beslutningsforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	07.08.2024

Brukerrepresentasjon i Beslutningsforum for nye metoder. Forslag om ny brukerrepresentant.**Hva saken omhandler i korte trekk**

En av de to brukerrepresentantene i Beslutningsforum for nye metoder har valgt å trekke seg fra vervet før han har sittet ut sin periode på fire år. Sekretariatet for Nye metoder har kontaktet de regionale brukerutvalgene som har kommet med forslag om en ny brukerrepresentant som kan overta etter Torbjørn Akersveen (brukerrepresentant fra Helse Midt-Norge RHF).

Bakgrunn for saken

Beslutningsforum for nye metoder har hatt brukerrepresentasjon i møtene siden januar 2015. Fra januar 2022 har det vært to brukerrepresentanter i møtene. Brukerrepresentantene rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene og har observatørstatus med tale- og forslagsrett i møtene. Brukerrepresentantene oppnevnes for fire år.

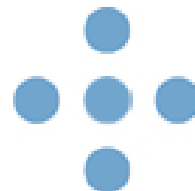
Saksfremstilling

De regionale brukerutvalgene har kommet med forslag til følgende brukerrepresentant:

Lars Peder Hammerstad – fra regionalt brukerutvalg i Helse Midt-Norge RHF.

Forslag til beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder oppnevner Lars Peder Hammerstad som brukerrepresentant i Nye metoder fra september 2024.



Møtedato: 26.08.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 102 - 2024 Eventuelt