

Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 18.11.2024

Kl.: 08.00 – 08:45

Sted: Teams



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Arne Vassbotn, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Lars Peder Hammerstad, 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, 18. november 2024

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

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 18. november 2024 klokka 08:00 – 08:45
Møtested: Digitalt møte på 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.

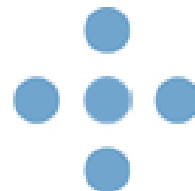
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller e-post ellen.nilsen@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 18.11.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 135 - 2024 Godkjenning av innkalling og saksliste

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

Saksnr.	Sakstittel
Sak 135-2024	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 136-2024	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 21. oktober 2024
Sak 137-2024	ID2022_054 Relatlimab/nivolumab (Opdualag) til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %
Sak 138-2024	ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi
Sak 139-2024	ID2024_011 Alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall
Sak 140-2024	ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon – oppdatert vurdering
Sak 141-2024	Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte
Sak 142-2024	Eventuelt

Oslo, 11. november 2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør



Møtedato: 18.11.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 136- 2024 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 21. oktober 2024

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. oktober 2024 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. oktober 2024 godkjennes.

Oslo, 11. november 2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 21. oktober 2024.

Protokoll - (godkjent)

Vår ref.:
24/00004

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

Sted/Dato:
Oslo, 18.11.2024

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	21. oktober 2024 klokka 08:00 – 09:30
Møtested:	Grev Wedels plass 5 med mulighet for digital deltagelse

Tilstede

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

Forfall

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

Sak 116-2024 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 117-2024 Godkjenning av protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 23. september 2024

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. september 2024 godkjennes.

Sak 118-2024 ID2022_067 Ibrutinib (Imbruvica) og venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon til behandling av tidligere ubehandlede voksne med kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

Beslutning:

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

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

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

Sak 119-2024 ID2024_047 Atezolizumab (Tecentriq) i monoterapi til førstelinjebehandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som er uegnet for platinabasert kjemoterapi

Beslutning:

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

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

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

1. Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi innføres til førstelinjebehandling av voksne med avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som er uegnet for 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 til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet.

Sak 120-2024 ID2020_077 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib - ny pris

Beslutning:

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

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

1. Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi innføres til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib
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 01.12.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 121-2024 ID2020_076 (ID2022_118) Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer – ny pris

Beslutning:

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

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

1. Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi innføres til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en RET-hemmer.
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 01.12.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 122-2024 ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib – ny pris

Beslutning:

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

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

1. Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi innføres til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.
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 01.12.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 123-2024 ID2022_115 Durvalumab (Imfinzi) og tremelimumab (Imjudo) i kombinasjon som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom

Beslutning:

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

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

1. Durvalumab i kombinasjon med tremelimumab innføres som førstelinjebehandling hos voksne med avansert eller inoperabel hepatocellulært karsinom (HCC)
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 01.12.2024 da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 124-2024 ID2023_038 Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) som substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom med nedsatt antistoffproduksjon eller sekundære immunsviktsyndromer - ny pris

Beslutning:

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

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

1. Normalt humant immunglobulin (Cuvitru) innføres som substitusjonsbehandling hos voksne, barn og ungdom (0–18 år) ved:
 - primære immunsviktsyndromer (PID) med nedsatt antistoffproduksjon
 - sekundære immunsviktsyndromer (SID) hos pasienter som lider av alvorlige eller tilbakevendende infeksjoner, ineffektiv antimikrobiell behandling og enten påvist spesifikk antistoffsvikt (PSAF)* eller IgG-nivå i serum på < 4 g/l.

*PSAF = manglende evne til å oppnå minst en fordobling i IgG-antistofftiter etter pneumokokkpolysakkarid- og polypeptidantigenvaksiner
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 01.12.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 125-2024 ID2024_035 Baricitinib (Olumiant) i monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av aktiv juvenil idiopatisk artritt hos pasienter som er 2 år og eldre, og som tidligere har hatt utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor ett eller flere konvensjonelle syntetiske eller biologiske DMARDs ved polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær revmatoid faktor-positiv [RF+] eller negativ [RF-], utvidet oligoartikulær), entesitt-relatert artritt, og juvenil psoriasisartritt

Beslutning:

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

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

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

1. Baricitinib (Olumiant) innføres ikke i monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat til behandling av aktiv juvenil idiopatisk artritt hos pasienter som er 2 år og eldre, og som tidligere har hatt utilstrekkelig respons eller intoleranse overfor ett eller flere konvensjonelle syntetiske eller biologiske DMARDs ved polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (polyartikulær revmatoid faktor-positiv [RF+] eller negativ [RF-], utvidet oligoartikulær), entesitt-relatert artritt, og juvenil psoriasisartritt.
2. Det er ikke dokumentert en nytte av baricitinib som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn andre tilgjengelige behandlingsalternativer.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 126-2024 ID2020_007 Baricitinib (Olumiant) til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og pediatriske pasienter fra 2 år og eldre som er kandidater for systemisk behandling – utvidelse av innført bruksområde

Beslutning:

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

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

1. Baricitinib (Olumiant) innføres til behandling av alvorlig atopisk dermatitt hos voksne og pediatriske pasienter fra 2 år og eldre som er kandidater for systemisk behandling.
2. Behandlingen skal gjennomføres i tråd med Veiledende anbefalinger for bruk av biologiske legemidler og JAK-hemmere ved atopisk eksem, utarbeidet av Norsk forening for dermatologi og venerologi og med samme start- og stoppkriterier som de andre biologiske legemidlene og JAK-hemmere.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Sak 127-2024 ID2022_051 Spesolimab (Spevigo) som monoterapi til behandling av oppbluss hos voksne med generalisert pustuløs psoriasis (GPP)

Beslutning:

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

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

1. Spesolimab (Spevigo) innføres ikke til behandling av voksne med oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis.
2. Det er ikke dokumentert at spesolimab har en nytte som tilsier at dette preparatet kan ha en vesentlig høyere pris enn annen tilgjengelig behandling.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 128-2024 ID2023_028 Ritlecitinib (Litfulo) til behandling av alvorlig flekkvis håravfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år

Beslutning:

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

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

1. Ritlecitinib (Litfulo) innføres ikke til behandling av alvorlig flekkvis håravfall (alopecia areata) hos pasienter fra 12 år.
2. Det er ikke tilbudt en pris som står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 129-2024 ID2023_061 Dantrolen natrium (Agilus) i kombinasjon med egnede støttetiltak for behandling av malign hypertermi hos voksne og barn i alle aldre

Beslutning:

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

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

1. Dantrolen natrium (Agilus) innføres i kombinasjon med egnede støttetiltak for behandling av malign hypertermi hos voksne og barn i alle aldre.
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 01.12.2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 130-2024 ID2022_099 Alfa-1-antitrypsin (Respreeza) som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjon av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig alfa-1-proteinasehemmermangel*

*(for eksempel genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ).Pasienten skal være under optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (for eksempel lavere forsert ekspiratorisk volum per sekund (FEV1) enn forventet, svekket gangkapasitet eller økt antall eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring med behandling av alfa-1-proteinasehemmermangel.

Beslutning:

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

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

1. Alfa-1-antitrypsin (Respreeza) innføres ikke som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig alfa-1-proteinasehemmermangel.
2. Det er tilbudt en altfor høy pris som ikke står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.

3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 131-2024 ID2022_130 Alfa-1-antitrypsin (Prolastina) For langvarig substitusjonsbehandling hos personer med dokumentert alvorlig alfa1-proteinasehemmermangel*

*(for eksempel genotypene PiZZ, PiZ(null), Pi(null,null), PiSZ). Pasienter skal få optimal farmakologisk og ikke-farmakologisk behandling og vise tegn på progressiv lungesykdom (f.eks. lavere forsert ekspirasjonsvolum per første sekund (FEV1) enn forventet, nedsatt gangevne eller økt antall eksaserbasjoner), vurdert av helsepersonell med erfaring fra behandling av alfa1-proteinasehemmermangel.

Beslutning:

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

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

1. Alfa-1-antitrypsin (Prolastina) innføres ikke som vedlikeholdsbehandling for å bremse progresjonen av emfysem hos voksne med dokumentert alvorlig alfa-1-proteinasehemmermangel.
2. Det er tilbudt en altfor høy pris som ikke står i et rimelig forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sak 132-2024 ID2021_019 (ID2018_004) Natalizumab til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) – ny pris

Beslutning:

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

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

1. Natalizumab innføres til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn det prisnivå som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen skal inngå i anbud og kan først tas i bruk ved oppstart av ny avtaleperiode, tentativt 01.05.2025.

Sak 133-2024 Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 23. september 2024

Beslutning:

Beslutninger fra interregionalt fagdirektørmøte 23. september 2024 tas til orientering og nettsidene til nye metoder oppdateres i henhold til fagdirektørenes beslutning/konklusjon.

Sak 134-2024 Eventuelt

Ingen saker under eventuelt.

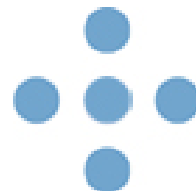
Oslo 18. november 2024

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Jan Frich
Helse Midt-Norge RHF

Marit Lind
Helse Nord RHF



Møtedato: 18.11.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 137 – 2024 ID2022_054 Relatlimab/nivolumab (Opdualag) til førstelinjehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 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 ID2022_054 Relatlimab/nivolumab (Opdualag) til førstelinjehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Relatlimab/nivolumab (Opdualag) innføres ikke til førstelinjehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.
2. Det er ikke dokumentert nyttefordeler som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn annen tilgjengelig behandling
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo 11.11.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2022_054 Relatlimab/nivolumab (Opdualag) til førstelinjehandling av
avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med
PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %.

Notat

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

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

Dato: 08.11.2024

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_054 Relatlimab/nivolumab (Opdualag) til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 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. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at relatlimab/nivolumab (Opdualag) ikke innføres til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

Det det er ikke dokumentert nyttefordeler som kan tilsi at behandlingen kan ha en høyere pris enn annen tilgjengelig behandling

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

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

Opdualag er en fast dosekombinasjon av nivolumab og relatlimab. Nivolumab er et kjent virkestoff som selges under handelsnavnet Opdivo, mens relatlimab er et nytt virkestoff.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har i henhold til bestilling gjort en metodevurdering med en kost-nytteanalyse hvor behandling med Opdualag er sammenlignet med nivolumab monoterapi ved aktuell indikasjon.

DMP har i tillegg gjort en deskriptiv analyse mot en annen relevant komparator, nivolumab i kombinasjon med ipilimumab, som ikke er vurdert i den helseøkonomiske analysen. Denne komparatoren vurderes å være aktuell for den andelen av pasientpopulasjonen som i dag ville ha blitt behandlet med kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab, men hvor man er usikker på tolerabiliteten av slik kombinasjonsbehandling.

Innføring av metoden vil nødvendiggjøre rutinemessig testing av PD-L1 uttrykk for denne pasientgruppen, da dette er nødvendig for å selekere pasienter som kan få behandling med nivolumab/relatlimab.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Nivolumab som *monoterapi* er besluttet innført ved følgende relevante indikasjoner:

Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 25.11.2015:

- Nivolumab (Opdivo) innføres til behandling av lokalavansert og metastaserende malignt melanom. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens prisenivå, og at det skal inngå i fremtidige LIS-anbud.

Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 26.08.2019 (sak 74-2019):

1. Nivolumab (Opdivo) kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Den adjuvante behandling er en «engangsbehandling» med varighet inntil 12 måneder. Ved adjuvant behandling er tidsperspektivet svært langt før det vil kunne foreligge data på størrelsen på en eventuell totaloverlevelse.
4. Det foreligger ikke data for dokumentasjon av effekt på totaloverlevelse for denne metoden, men dokumentert effekt på tid til tilbakefall. Historiske data og foreløpige data fra aktuelle studier tilsier at det trolig er effekt på totaloverlevelse når det er forlenget tid til tilbakefall.
5. Innføring av denne metoden betinger at firma sender oppdatert effektdokumentasjon til Statens legemiddelverk senest tre år etter innføring. Før legemiddelet kan tas i bruk må det inngås en avtale mellom legemiddelfirmaet og de fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

I sammenheng med ovennevnte beslutning ble følgende vedtatt på Interregionalt fagdirektørmøte 28.08.2023:

- Fagdirektørene stadfester beslutningen/bruken som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder i sitt møte 26.08.2019.
- Fagdirektørene ber om en ny vurdering når det foreligger valide data for overlevelse.
- Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørene ber om at beslutningen oversendes Nye metoder

Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 12.02.2024 (sak 019-2024):

1. Nivolumab (Opdivo) innføres som adjuvant behandling av voksne og ungdom som er 12 år og eldre med melanom stadium IIB eller IIC.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab er besluttet innført ved følgende relevante indikasjon:

Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 23.05.2022 (sak 065-2022):

1. Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab innføres til avansert malignt melanom uavhengig av behandlingslinje.
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.

Fra [metodevurderingen](#)

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Opdualag (nivolumab + relatlimab). 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 nivolumab + relatlimab 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 Bristol-Myers Squibb.

Oversikt over metodevurderingen

Bestilling	ID2022_054: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (løp C) gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for relatlimab og nivolumab (Opdualag) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.
Legemiddelfirma	Bristol-Myers Squibb (BMS)
Preparat	Opdualag
Virkestoff	Nivolumab + relatlimab i fast dosekombinasjon
ATC-kode	L01X Y03
Aktuell indikasjon	Opdualag er indisert til førstelinjebehandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

Virkningsmekanisme	Opdualag er en fast dosekombinasjon (FDK) av nivolumab, en programmert celledød 1-hemmer (anti-PD-1) og relatlimab, en lymfocyttaktivering gen-3-hemmer (anti-LAG-3). Kombinasjonen av nivolumab og relatlimab resulterer i økt T-celleaktivitet sammenlignet med aktiviteten til hvert antistoff alene. I tumormodeller potenserer LAG-3-blokkeringen anti-tumoraktiviteten til PD-1-blokkeringen, noe som hemmer tumorvekst og fremmer tumorregresjon.
Dosering	<p>Anbefalt dose er 480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Behandling med Opdualag bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.</p> <p>Medisinske fageksperter har gitt innspill om at i Norge vil de fleste pasienter behandles i maksimalt 2 år.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	<p>Ja <input checked="" type="checkbox"/> Type: Kostnad-per-QALY</p> <p>Nei <input type="checkbox"/></p>
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	I tillegg til å vurdere den helseøkonomiske analysen som er innsendt av firma, der Opdualag sammenlignes med nivolumab monoterapi, har DMP også beskrevet (deskriptivt) en annen relevant komparator (nivolumab i kombinasjon med ipilimumab) som ikke er vurdert i den helseøkonomiske analysen.

Sykdom

Avansert melanom med PD-L1 uttrykk under 1 %	
Om sykdommen	Denne metodevurderingen omfatter førstelinjebehandling av pasienter med avansert melanom og PD-L1 ekspresjon i tumorcelle under 1 %. Avansert melanom er ikke-operabel hudkreft i stadium III eller IV, hvor sykdommen ikke lenger anses som mulig å kurere. PD-L1 er en biomarkør som predikerer respons på behandling med PD-1 hemmer. Det er ikke vist at Opdualag har tilleggseffekt over PD-1 hemmer (nivolumab) monoterapi ved PD-L1 uttrykk i tumor ≥ 1 %.
Pasientgrunnlag i Norge	Ca. 100 pasienter årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	<p>Immunterapi er førstevalg for de fleste pasienter med avansert melanom. Pasienter som antas å kunne tåle hyppigere og mer alvorlige bivirkninger forbundet med kombinasjonsimmunterapi, får oftest nivolumab + ipilimumab i første linje. For pasienter hvor en mildere behandling er ønskelig, brukes monoterapi med PD-1 hemmer. Opdualag forventes å erstatte behandling med monoterapi PD-1 hemmer for de fleste pasienter (med PD-L1 uttrykk under 1 %) som i dag mottar dette. Norske medisinske fageksperter forventer en mildere bivirkningsprofil med Opdualag sammenlignet med kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab, og Opdualag forventes derfor å erstatte eller forskyve nivolumab + ipilimumab for den andelen av pasientene som har PD-L1 ekspresjon under 1 % og hvor man er i tvil om tolerabiliteten av kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab.</p> <p>Innføring av metoden vil nødvendiggjøre rutinemessig testing av PD-L1 uttrykk.</p>

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter fra 12 år med tidligere ubehandlet avansert melanom og PD-L1 uttrykk under 1 %.
Intervensjon	Nivolumab + relatlimab
Komparator	Nivolumab monoterapi
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	RELATIVITY-047, fase II/III sømløs design, kontrollert, randomisert, dobbeltblindet, global studie hvor nivolumab + relatlimab sammenlignes med nivolumab monoterapi.
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid (det vil si til modellerte pasienter er 100 år)

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra BMS og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Det er foretatt flere endringer som påvirker IKER i begge retninger. Resultatene fra analysen DMP mener best reflekterer forholdene i studien (intern validitet), 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.

Hovedanalyse med intern validitet	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 735 075	1 822 780	1 912 295
Totale QALYs	5,48	4,79	0,69
Totale leveår	7,40	6,48	0,92
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			2 773 922
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 089 793

DMP velger også å presentere en scenarioanalyse (se tabellen under) hvor flere variabler (behandlingstid, utgangsalder og påfølgende behandling) som inngår i analysen er justert til å være mer i tråd med antatt norsk klinisk praksis. Den store nedgangen i beregnet IKER i denne scenarioanalysen skyldes hovedsakelig at kostnader knyttet til behandlingene etter to års behandlingstid ikke er medregnet. Dette kan være mer i tråd med norsk klinisk praksis, hvor det er vanlig med behandlingspause etter to års behandlingstid for pasienter som oppnår respons på immunterapi (se kapittel 1.3.1). Scenarioanalysen bør tillegges vekt, men det er viktig å presisere at det ikke finnes datagrunnlag til å kunne justere de relative effektestimaterne tilsvarende i modellen.

Scenarioanalyse norsk klinisk praksis	Nivolumab + relatlimab	Nivolumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	3 142 481	1 957 614	1 184 868
Totale QALYs	4,95	4,34	0,61
Totale leveår	6,63	5,82	0,80
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 936 841
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 475 660

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

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi er dokumentert i den blindede, randomiserte, fase II/III-studien RELATIVITY-047. Studien inkluderte pasienter med tidligere ubehandlet avansert melanom. Basert på resultatene fra studien, er legemidlet innvilget markedsføringstillatelse i subgruppen av pasienter med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %, og det er resultatene fra denne subgruppen som presenteres i denne rapporten. Etter innspill fra medisinske fagekspertter har DMP konkludert med at nivolumab monoterapi er en relevant komparator for norske forhold, i tillegg til kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab.

Publiserte effektdata fra RELATIVITY-047, hvor nivolumab + relatlimab var sammenlignet med nivolumab monoterapi, er fra en eksplorativ analyse med median oppfølging på 17,78 måneder. Disse resultatene viser en statistisk signifikant forlengelse av PFS på 3,7 måneder for nivolumab + relatlimab (median 6,7 (95% KI 4,7 – 12,0 måneder)), sammenlignet med nivolumab monoterapi (median 3,0 (95 % KI 2,8 – 4,5) måneder). OS-data var ikke modne, og viste ikke statistisk signifikant forbedring av overlevelse med nivolumab + relatlimab (median OS ikke nådd for nivolumab + relatlimab, og 27,0 (95 % KI 17,1 – ikke nådd) måneder for nivolumab), HR 0,78 (95% KI 0,59 – 1,04).

Den helseøkonomiske modellen innsendt av BMS baserer seg på upubliserte data fra RELATIVITY-047 med median oppfølgingstid på 25 måneder. Resultatene fra det senere datakuttet viste samme resultat for PFS som ved tidligere datakutt. Overlevelsedata var delvis modne og viser fortsatt ikke statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasienter i nivolumab + relatlimab-armen (median 37,1 måned, 95 % KI 24,3 – NA) sammenlignet med nivolumab monoterapi (median 27,1 (95 % KI 19,1 – 55,7) måneder): HR 0,83 (0,64-1,07). I den helseøkonomiske modellen som DMP legger til grunn, blir behandlingsvarighet (TTD) og de kliniske effektdataene for PFS og OS fra RELATIVITY-047 fremskrevet med parametriske forløpskurver for å estimere relative kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert og død gjennom modellens tidshorison (39 år). I hovedanalysen har DMP gjort noen endringer i estimering av effekt over tid (framskrivning).

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med nivolumab + relatlimab i gjennomsnitt får 0,69 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med nivolumab monoterapi. Nivolumab + relatlimab gjør at pasienter forblir progresjonsfri lengre. I modellen legges det også til grunn at disse pasientene lever lengre, og det er den forlengede tiden i disse sykdomsstadiene, spesielt i progresjonsfri tilstand, hvor helsegevinsten skjer.

De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene for pasienter behandlet med nivolumab + relatlimab var kløe, fatigue og hudutslett. Resultater fra RELATIVITY-047 viser at typen bivirkninger er de samme for nivolumab + relatlimab som for nivolumab monoterapi, men at de forekommer noe hyppigere. Generelt er immunterapi forbundet med immunrelaterte bivirkninger som endokrinopatier, kolitt, myokarditt og pneumonitt. Dette gjelder også for nivolumab + relatlimab.

Nivolumab + ipilimumab inngikk ikke som komparator i den helseøkonomiske modellen innsendt av BMS. DMP har vurdert at det ikke er nødvendig med en helseøkonomisk analyse av nivolumab + relatlimab mot nivolumab + ipilimumab som komparator, og har derfor vurdert den aktuelle metoden mot denne komparatoren kvalitativt, med utgangspunkt i den åpne, randomiserte, kontrollerte studien CheckMate-067. Populasjonene i CheckMate-067 og RELATIVITY-047 er vurdert å være relativt sammenlignbare. Deskriptive analyser fra CheckMate-067 av subgruppen med PD-L1 uttrykk < 1 % med lang oppfølgingstid tyder på en varig overlevelseshfordel for kombinasjonsbehandling med nivolumab + ipilimumab over nivolumab monoterapi, HR 0,71 (95 % KI 0,55 – 0,99), og resultatene er førende for at norske klinikere sannsynligvis vil foretrekke nivolumab + ipilimumab over nivolumab + relatlimab for de fleste pasienter. Imidlertid er nivolumab + ipilimumab forbundet med til dels alvorlig toksisitet, og er dårlig tolerert. Dette har begrenset bruken noe, og nivolumab + relatlimab kan derfor være et alternativ for pasienter hvor den økte risikoen for alvorlige bivirkninger ikke aksepteres. En lavere dosering av ipilimumab er vist å bedre bivirkningsprofilen til nivolumab + ipilimumab betraktelig, uten klinisk betydningsfull redusering av effekt. Siden det ikke er gjennomført studier som direkte sammenligner nivolumab + relatlimab med nivolumab + ipilimumab, er det usikkert hvordan disse to behandlingene sammenligner med hverandre, spesielt tatt i betraktning at det ofte benyttes den lavere doseringen med ipilimumab.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med Opdualag er om lag 160 000 NOK per pasient, basert på maksimal AUP uten mva. Legemiddelkostnaden for en måneds behandling

med nivolumab monoterapi er om lag 53 500 NOK, og med nivolumab + ipilimumab er kostnaden ca. 187 000 NOK (godkjent indikasjon) eller ca. 98 000 NOK (lavere dosering, som ofte benyttes i norsk klinisk praksis), basert på maksimal AUP uten mva.

I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon av intravenøse legemidler, monitorering, uønskede hendelser, livets slutfase, konsultasjon med kreftlege og hudlege, strålebehandling og etterfølgende legemiddelbehandling. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med Opdualag er ca. 3 735 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er 1 912 000 NOK mer per pasient sammenliknet med totalkostnadene estimert for behandling med nivolumab.

DMP har estimert at merkostnad for Opdualag sammenliknet med nivolumab basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i hovedanalysen er:

- 2 773 922 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 2 089 793 NOK per vunnet leveår

Det er viktig å ta med i betraktning at Opdualag er formulert som en fast dosekombinasjon. Dette innebærer at eventuelle fremtidige biosimilars av nivolumab ikke vil kunne gis sammen med relatlimab alene, så lenge relatlimab ikke er tilgjengelig som monokomponent. Dette vil på sikt være kostnadsdrivende for Opdualag sammenliknet med andre terapier som inneholder nivolumab.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at avansert melanom for denne populasjonen behandlet med nivolumab monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9 QALY ved en pasientalder på 67 år, slik som det er forventet i klinisk praksis. Dersom APT beregnes ut fra en pasientalder på 61 år, slik som i hovedanalysen som vektlegger intern validitet med den kliniske studien, vil populasjonen ha et APT på ca. 12 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Opdualag ved behandling av avansert melanom vil være om lag 240 millioner NOK per år i det femte budsjettåret. Dette er basert på at 116 pasienter mottar behandlingen. Det er regnet med maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Innføring av metoden medfører også et behov for PD-L1 testing av en større pasientgruppe. Kostnaden for PD-L1 testing er estimert til 370 000 NOK.

DMPs vurdering av usikkerhet:

RELATIVITY-047 er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Nivolumab + relatlimab er sammenlignet direkte med en relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes relativt modne data for PFS og OS fra studien. Videre vurderer medisinske fageksperter at pasientene i RELATIVITY-047 er representative for aktuelle norske pasienter. DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi i den perioden studien har vart (ca. 3 år median oppfølgingstid). Det er imidlertid flere momenter som introduserer betydelig usikkerhet i denne metodevurderingen:

- Flere av forholdene i den kliniske studien av betydning for kostnadseffektiviteten kan være ulik fra norsk klinisk praksis. Dette er delvis belyst i en scenarioanalyse, hvor maksimal behandlingsvarighet er satt til to år, pasientenes utgangsalder er endret til 67 år, og påfølgende behandling er justert til å være mer i tråd med antatt norsk klinisk praksis. Det er viktig å påpeke at disse forholdene er bestemt i samråd med norske kliniske fageksperters beste antakelser. Det finnes ikke konkrete data som kan støtte antakelsene etter det DMP kjenner til. Variablene i denne scenarioanalysen er derfor forbundet med usikkerhet. De enkelte endringene har ulik påvirkning på IKER (se avsnitt om scenarioanalyser i kap. 4.1.3), men hovedforskjellen i IKER i dette scenarioet kommer som følge av at *kostnader* forbundet med behandling med intervensjon/ komparator utover to år er fjernet i modellen. Dette er begrunnet i tilbakemelding fra medisinske fageksperter som sier at vanlig praksis er å *pause* behandling med immunterapi etter 2 års behandling for pasienter som oppnår komplett remisjon. (Pasienter som har hatt 2 års behandling med respons, men som får tilbakefall etter en lengre tid med behandlingsstopp (> ca. 12 måneder) kan vurderes å gjenoppta behandlingen). DMP presiserer at *effektestimaterne* i modellen ikke er tilsvarende justert i denne scenarioanalysen, fordi det er ukjent hvordan *effekten* av behandlingene kan bli påvirket av forhold som antas å gjelde i Norge. Dette er særlig en svakhet da ca. 20 % av pasientene i den kliniske studien som effektestimaterne

baseres på ble behandlet utover 2 år. Andre endringer i denne scenarioanalysen er valg av alder for pasientene og fordeling og lengde på etterfølgende behandling. Disse endringene trekker IKER i ulik retning, og fører samlet sett til at IKER reduseres med om lag 837 000 NOK sammenlignet med hovedanalysen.

- Relativ effekt mellom nivolumab + relatlimab og nivolumab monoterapi i et livstidsperspektiv er fortsatt usikker, og modellering og valg av framskrivningskurver for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet i modellen. Det er usikkert om antakelsen om proporsjonale hasarder (PH) mellom behandlingsarmene i studien gjelder, og DMP har derfor valgt å vekte framskrivningskurvene med og uten denne antakelsen i vår hovedanalyse. Antakelsen om PH har stor betydning for IKER, som er om lag 590 000 NOK lavere med enn uten denne antakelsen ved Gompertz parametrisering.
- En norsk medisinsk fagekspert som DMP har diskutert med, mener at en mer pessimistisk framskrivning av overlevelsesfordelen av nivolumab + relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi, kan være sannsynlig. Et slikt pessimistisk scenario for framskrivning av overlevelsesfordelen av nivolumab + relatlimab, fører til at IKER øker med om lag 8 900 000 NOK.
- Nivolumab + ipilimumab er vurdert å være en relevant komparator for en mindre andel pasienter aktuelle for denne metoden. Det er ikke gjennomført en helseøkonomisk analyse i form av en CUA mot nivolumab + ipilimumab, delvis fordi DMP mener det ville ha introdusert større kompleksitet og usikkerhet i analysen, da denne måtte baseres på en indirekte sammenlikning. DMP mener det er sannsynlig at nivolumab + ipilimumab har bedre effekt enn nivolumab + relatlimab, noe som støttes av de medisinske fagekspertene, men kostnadseffektiviteten mot nivolumab + ipilimumab er ikke beregnet.

Helseøkonomi

Pristilbud

BMS har 14.10.2024 etter prisforhandlinger tilbudt en pris som resulterer i årlige legemiddelkostnader på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 2 612 594 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 480 mg/160 mg hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Opdualag er [REDACTED] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for nivolumab/relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi som vist i tabellen under. I hovedanalysen er startalder 61 år, og analysen inkluderer ikke behandlingsstopp etter to år.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	2 773 922 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 14.10.2024 uten mva.	[REDACTED]

I scenarioanalyse 4, som iflg DMP bør tillegges vekt, er antatt norsk klinisk praksis i større grad hensyntatt (men uten at det relative effektestimatet har latt seg justere). I dette scenarioet er maksimal behandlingsvarighet satt til to år, pasientenes utgangsalder er endret til 67 år, og påfølgende behandling er justert til en fordeling som er i tråd med antatt norsk klinisk praksis. I dette scenarioet er IKER hhv. 1 936 841 NOK/QALY med maksimalpriser og [REDACTED] med tilbudspriser. Endringen i IKER kommer hovedsakelig som følge av behandlingsstopp etter 2 år i dette scenarioet. [REDACTED]

DMP har vurdert at nivolumab + ipilimumab også er en relevant komparator i tillegg til nivolumab monoterapi. Årskostnaden for behandling med nivolumab + ipilimumab med gjeldende tilbudspriser er [REDACTED] første år og [REDACTED] påfølgende år med gjeldende RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 3 mg/kg ipilimumab og 1 mg/kg nivolumab hver 3. uke for de første fire dosene med påfølgende nivolumab monoterapi i henhold til SPC.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett dersom 116 pasienter starter behandling med nivolumab/relatlimab årlig. Tabellen under oppgir totale budsjettpåvirkninger i det femte budsjettåret.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	240 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 14.10.2024 inkl. mva.	[REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab/relatlimab blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.11.2024, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.01.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: [Metodevurdering fullført](#) 04.10.2024, beslutning foreligger p.t. ikke. «Den hälsoekonomiska bedömningen lämnas till NT-rådet för att användas som underlag för rekommendation till regionerna»
- Danmark: [Besluttet ikke innført](#), juli 2024.

«Medisinrådet anbefaler ikke nivolumab i kombination med relatlimab til behandling af voksne og unge PD-L1-negative patienter i alderen 12 år og ældre med fremskreden (non-resektabel eller metastatisk) modermærkekræft og ikke-aggressiv sygdom (defineret ved lav tumorbyrde og langsom sygdomsvækst). Populationen i studiet er ikke repræsentativ for den relevante patientpopulation, da det ikke er muligt at identificere subgruppen af patienter med ikke-aggressiv sygdom i studiet. Dette skyldes, at vurderingen af lav tumorbyrde og langsom tumorvækst er et klinisk skøn, og dermed ikke foretages ud fra målbare parametre. Det er ikke dokumenteret, at nivolumab i kombination med relatlimab øger overlevelsen sammenlignet med nivolumab som monoterapi, som er den behandling, disse patienter modtager i dag»

- Skottland (SMC): [Besluttet innført](#) juli 2024.

«Nivolumab, relatlimab (Opdualag®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents 12 years of age and older»

- England (NICE/NHS): [Besluttet innført med begrensning](#) februar 2024.

«Nivolumab–relatlimab is recommended as an option for untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma in people 12 years and over, only if:

- nivolumab–relatlimab is stopped after 2 years of treatment, or earlier if the cancer progresses, and
- the company provides it according to the commercial arrangement»

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2022_054 Relatlimab/nivolumab (Opdualag) til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode publisert på nyemetoder.no	17.03.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.04.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	28.10.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.11.2024

DMP sin logg

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for Opdualag	22.09.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25.04.2022
Dokumentasjon mottatt hos DMP	30.05.2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	26.10.2023
Saken tildelt saksutreder(e)	10.10.2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	27.10.2023
Rapport ferdigstilt	03.07.2024
Total tid hos DMP ¹	400 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	91 dager
Saksbehandlingstid hos DMP ²	309 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	149 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	133 dager

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	19.06.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.10.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.10.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	126 dager hvorav 117 dager i påvente av ytterligere 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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 18. oktober 2024

ID2022_054: Relatlimab/nivolumab (Opdualag) til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 03.07.2024 samt godkjent SPC for Opdualag. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser.

Opdualag, som er en fast dosekombinasjon av relatlimab og nivolumab, forventes å erstatte behandling med monoterapi PD-1 hemmer for de fleste pasienter (med PD-L1 uttrykk under 1 %) som i dag mottar dette. Norske medisinske fageksperter forventer en mildere bivirkningsprofil med nivolumab/relatlimab sammenlignet med kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab, og nivolumab/relatlimab forventes derfor å erstatte eller forskyve nivolumab + ipilimumab for den andelen av pasientene som har PD-L1 ekspresjon under 1% og hvor man er i tvil om tolerabiliteten av kombinasjonsimmunterapi med nivolumab + ipilimumab.

Effektdataene er i hovedsak basert på RELATIVITY-047, en fase II/III studie hvor nivolumab/relatlimab er sammenlignet med nivolumab monoterapi, og metodevurderingen inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med relatlimab/nivolumab sammenlignes med nivolumab i monoterapi.

Godkjent indikasjon:

Opdualag er indisert til førstelinjebehandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne og ungdom fra 12 års alder med PD-L1-ekspresjon i tumorcelle < 1 %.

Anbefalt dose for voksne og ungdom fra 12 års alder er:

480 mg nivolumab og 160 mg relatlimab hver 4. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Denne dosen er fastsatt for unge pasienter som veier minst 30 kg.



Behandling med Opdualag bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

Metodevurderingen anslår at om lag 105 pasienter årlig er aktuelle for denne behandlingen.

Medisinske fagekspertene har gitt innspill om at i Norge vil de fleste pasienter behandles i maksimalt 2 år. Det er imidlertid ikke konsensus i det norske fagmiljøet om hva maksimal behandlingsvarighet med immunterapi bør være ved avansert melanom. Behandlingsstopp eller ikke etter 2 år har stor betydning for analyseresultatet. Behandling utover 2 år øker IKER i modellen mye. DMP har ikke tatt med behandlingsstopp i sin hovedanalyse. Usikkerheten som er tilknyttet behandlingsvarighet med behandlingsstopp etter maksimalt to år er belyst i scenarioanalyser.

Alvorlighetsgraden er beregnet til 9 QALYS, forutsatt startalder 67 år, og 12 QALYS dersom startalder er 61 år.

Innføring av metoden vil nødvendiggjøre rutinemessig testing av PD-L1 uttrykk for denne pasientgruppen, da dette er nødvendig for å selekttere pasienter som kan få behandling med nivolumab/relatlimab.

Pristilbud

BMS har 14.10.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
176657	Opdualag inf. kons. oppløsning 240mg/80 mg	100 209,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 2 612 594 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 480 mg/160 mg hver 4. uke i henhold til SPC. Månedskostnaden for Opdualag er [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

DMP har i metodevurderingen beregnet kostnad per QALY for nivolumab/relatlimab sammenlignet med nivolumab monoterapi som vist i tabellen under. I hovedanalysen er startalder 61 år, og analysen inkluderer ikke behandlingsstopp etter to år. Ytterligere forutsetninger er beskrevet i metodevurderingsrapporten.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	2 773 922 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 14.10.2024 uten mva.	[redacted]

[redacted]

I scenarioanalyse 4, som iflg DMP bør tillegges vekt, er antatt norsk klinisk praksis i større grad hensyntatt (men uten at det relative effektestimater har latt seg justere). I dette scenarioet er maksimal behandlingsvarighet satt til to år, pasientenes utgangsalder er endret til 67 år, og påfølgende behandling er justert til en fordeling som er i tråd med antatt norsk klinisk praksis. I dette scenarioet er IKER hhv. 1 936 841 NOK/QALY med maksimalpriser og [redacted] med tilbudspriser. Endringen i IKER kommer hovedsakelig som følge av behandlingsstopp etter 2 år i dette



scenarioet. [REDACTED]

DMP har vurdert at nivolumab + ipilimumab også er en relevant komparator i tillegg til nivolumab monoterapi. Kapittel 5 i metodevurderingsrapporten belyser denne sammenligningen.

Årskostnaden for behandling med nivolumab + ipilimumab med gjeldende tilbudspriser er [REDACTED] første år og [REDACTED] påfølgende år med tilbudt RHF-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 3 mg/kg ipilimumab og 1 mg/kg nivolumab hver 3. uke for de første fire dosene med påfølgende nivolumab monoterapi i henhold til SPC.

Budsjettkonsekvenser

DMP har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Tabellen under oppgir totale budsjettpåvirkninger i det femte budsjettåret. For detaljer og forutsetninger, se metodevurderingsrapporten:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	240 000 000 NOK
Avtalepris mottatt 14.10.2024 inkl. mva.	[REDACTED]

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom nivolumab/relatlimab blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.11.2024, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.01.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av nivolumab/relatlimab (Opdualag) i andre land

Sverige: TLV har nylig fullført metodevurdering, publisert 4. oktober 2024. «Den hälsoekonomiska bedömningen lämnas till NT-rådet för att användas som underlag för rekommendation till regionerna»¹.

Danmark: 13.12.2023: Medicinrådet anbefaler ikke nivolumab i kombination med relatlimab til behandling af voksne og unge PD-L1-negative patienter i alderen 12 år og ældre med fremskreden (non-resektabel eller metastatisk) modermærkekræft og ikke-aggressiv sygdom (defineret ved lav tumorbyrde og langsom sygdomsvækst). Populationen i studiet er ikke repræsentativ for den relevante patientpopulation, da det ikke er muligt at identificere subgruppen af patienter med ikke-aggressiv sygdom i studiet. Dette skyldes, at vurderingen af lav tumorbyrde og langsom tumorvækst er et klinisk skøn, og dermed ikke foretages ud fra målbare parametre. Det er ikke dokumenteret, at nivolumab i kombination med relatlimab øger overlevelsen sammenlignet med nivolumab som monoterapi, som er den behandling, disse patienter modtager i dag².

¹ <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/halsoekonomiska-bedomningar-och-rapporter-kliniklakemedel/arkiv-avslutade-halsoekonomiska-bedomningar/2024-10-04-halsoekonomisk-bedomning-av-opdualag-vid-avancerat-melanom.html>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/n/nivolumab-plus-relatlimab-opdualag-modermaerkekraeft>



Skottland (SMC) 08.07.2024: Nivolumab, relatlimab (Opdualag®) is accepted for use within NHSScotland. Indication under review: first-line treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults and adolescents 12 years of age and older.³

England (NICE/NHS) 07.02.2024: Nivolumab–relatlimab is recommended as an option for untreated advanced (unresectable or metastatic) melanoma in people 12 years and over, only if⁴:

- nivolumab–relatlimab is stopped after 2 years of treatment, or earlier if the cancer progresses, and
- the company provides it according to the commercial arrangement

Oppsummering

Opdualag er en fast dosekombinasjon av relatlimab og nivolumab til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 års alder med PD-L1-ekspressjon i tumorcelle < 1 %. DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Med tilbudt pris er årskostnaden for Opdualag [REDACTED] RHF-AUP. IKER er beregnet til [REDACTED] og [REDACTED] i hhv. hovedanalysen og scenario 4. [REDACTED]. Budsjettkonsekvensene det femte året etter en evt. innføring er om lag [REDACTED] med tilbudt pris.

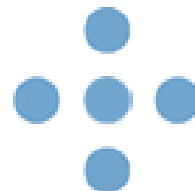
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	19.06.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	14.10.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	18.10.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	126 dager hvorav 117 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.	

³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-relatlimab-opdualag-full-smc2645/>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta950/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 18.11.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 138 – 2024 ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskjemoterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskjemoterapi.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskjemoterapi.
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 01.01.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Oslo 11.11.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi.

Notat

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

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

Dato: 04.11.2024

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

ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskjemoterapi

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) innføres som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskjemoterapi.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.01.2025, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

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

Bakgrunn

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

Inaqovi er et hypometylerende legemiddel (HMA) i tablettform bestående av en kombinasjon av virkestoffene decitabin og cedaurizin. Decitabin er fra før tilgjengelig som intravenøs formulering (Dacogen), den nye metoden muliggjør oral administrasjon.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har i henhold til bestilling gjort en forenklet metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, der prioriteringskriteriene er vurdert kvalitativt.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Fra metodevurderingen

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelede decitabin og cedazuridin som fast dosekombinasjon (Inaqovi). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av Inaqovi ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at Inaqovi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Otsuka Pharma Scandinavia AB, samt konsultasjon med medisinske fagekspertene om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_023: Decitabin, Cedazuridin (Inaqovi) Bestillerforum for nye metoder En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter for decitabin og cedazuridin (fiksert dose i én tablett) (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Otsuka Pharma Scandinavia AB
Preparat	Inaqovi
Virkestoff	Decitabin, cedazuridin.
ATC-kode	L01BC58
Aktuell indikasjon	Inaqovi er indisert som monoterapi for behandlingen av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Det finnes ingen andre godkjente indikasjoner for Inaqovi i Europa (1).
Virkningsmekanisme	Decitabin er et kjent virkestoff, som fra før er tilgjengelig som intravenøs formulering. Cedazuridin er et nytt virkestoff. Decitabin hemmer cellevekst og kreftutvikling. Det virker ved å bli fosforylert og deretter inkorporert i DNA, hvor det hemmer enzymet DNA-metyltransferase. Dette fører til hypometylering av DNA, som kan stoppe kreftceller fra å vokse og dele seg, eller få dem til å dø (2). Hypometyleringen som decitabin forårsaker, kan gjenopprette normal funksjon i gener som styrer celledifferensiering og vekst. Når cellene deler seg raskt, kan decitabin også binde seg kovalent til DNA-metyltransferase, noe som øker stoffets kreftdøende effekt (2). Enzymet cytidindeaminase (CDA) bryter ned cytidinanaloger, inkludert decitabin. Høye nivåer av CDA i mage og lever bryter raskt ned disse stoffene, noe som reduserer effekten når decitabin tas oralt (2). Cedazuridin er en hemmer av CDA, som hindrer nedbrytning av decitabin. Når cedazuridin tas sammen med decitabin, øker den systemiske tilgjengeligheten av decitabin ved å hemme nedbrytningen i tarmkanalen og leveren (2).
Dosering	1 tablett én gang daglig (35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin) gis på dag 1 til og med dag 5 i hver syklus a 28 dager ved peroral administrering (2). Sykluser skal gjentas hver 28. dag. Behandlingen skal fortsette i minst 4 sykluser, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Komplette eller delvis respons kan ta mer enn 4 sykluser (2).

Sykdom

Akutt myelogen leukemi (AML) er en type blodkreft der umodne blodceller i benmargen, kalt myeloblaster, vokser ukontrollert og fortrenger den normale produksjonen av røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater. AML er en alvorlig og hurtig utviklende sykdom med høy dødelighet, og uten behandling vil sykdommen være dødelig innenfor få måneder. Arv, eksponering for stråling og visse kjemikalier er faktorer som kan bidra til utviklingen av sykdommen. Typiske symptomer inkluderer slapphet, økt infeksjonstendens og blødninger.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt faglig handlingsprogram med retningslinjer for behandling av AML utarbeidet av Helsedirektoratet, som sist er oppdatert i april 2024.

Kandidater for standard induksjonskjemoterapi vurderes ut ifra alder, komorbiditeter og funksjonsstatus. Etter dette gjennomgår de fleste pasienter konsolideringsbehandling med høydose kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon. Pasientene mottar støttende behandling for å håndtere bivirkninger og forebygge infeksjoner, samt regelmessig oppfølging for å overvåke behandlingsrespons og forebygge tilbakefall.

Mange pasienter vil imidlertid, på grunn av høy alder eller eksisterende komorbiditeter, ikke kunne tolerere standard induksjonskjemoterapi. For disse pasientene vil alternativet være sykdomsstabiliserende behandling med et hypometylerende legemiddel (HMA), herunder azacitidin eller decitabin, eller lav dose cytarabin. Venetoklaks, en BCL-2-hemmer, kombineres ofte med HMA eller lavdose cytarabin for å indusere celledød i leukemiceller.

Medisinske fagekspertene DMP har konferert med angir at kombinasjonsbehandling med et HMA og venetoklaks benyttes for de fleste pasienter som ikke egner seg for standard induksjonskjemoterapi. Dette skyldes at kombinasjonen har vist overlevelseshøyt utslag sammenlignet med behandling med kun et HMA. I tillegg anbefales alle AML-pasienter som ikke kan få intensiv terapi, behandling med transfusjoner og antibiotika. Ved valg mellom ulike HMA (alene eller sammen med venetoklaks), angir behandlingsretningslinjene at azacitidin foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilinjær dysplasi. Decitabin brukes i lite omfang, men kan være et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon. De medisinske fagekspertene bekrefter at den vanligste behandlingen i norsk klinisk praksis til pasienter som ikke er aktuelle for standard induksjonskjemoterapi er azacitidin, med eller uten tillegg av venetoklaks.

Pasientgrunnlag

Årlig får rundt 150 personer diagnosen AML i Norge. Selv om sykdommen kan oppstå i alle aldre, er den vanligst hos eldre, med en median alder på omtrent 70 år ved diagnosetidspunktet.

Basert på innspill fra medisinske fagekspertene estimeres det at det hvert år i Norge vil være omtrent 70-80 pasienter med nylig diagnostisert AML som ikke er egnet for intensiv kjemoterapi. De fleste av disse vil bli behandlet med et HMA i kombinasjon med venetoklaks, og de medisinske fagekspertene anslår at rundt 10-20 pasienter kan være aktuelle for behandling med Inaqovi uten tillegg av andre legemidler dersom denne behandlingen blir innført.

Dersom Inaqovi i klinisk praksis blir benyttet i kombinasjon med venetoklaks, vil dette resultere i et høyere antall pasienter aktuelle for behandling. I en tidligere metodevurdering av venetoklaks ble det estimert at omtrent 60 pasienter årlig kunne være egnet for kombinasjonsbehandling med et HMA og venetoklaks.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekten av Inaqovi er dokumentert gjennom den kliniske studien ASCERTAIN. Studien var et multisenter, åpen, 2-syklus, 2-sekvens crossover-studie av oral formulering av decitabin,

cedazuridin (Inaqovi) mot IV decitabin hos pasienter med AML. Pasientene ble randomisert til behandling med Inaqovi i syklus 1 etterfulgt av IV decitabin i syklus 2, eller omvendt (motsatt rekkefølge). Fra syklus 3 fikk alle pasienter Inaqovi inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller død. Denne strategien ble akseptert av EMAs vitenskapelige komité (CHMP). CHMP har gitt Inaqovi en positiv vurdering og beskrevet at nytten med Inaqovi i behandlingen av AML er at det gir en eksponering som tilsvarer intravenøs infusjon av decitabin på 20 mg/m². CHMP vurderer at dette resulterer i en lignende effekt som IV decitabin, med en komplett responsrate på 21 %, en median responsvarighet på 5,8 måneder, og en total responsrate på 32 %.

DMP har, etter innspill fra medisinske fageksperter, vurdert at den mest relevante komparator i norsk klinisk praksis for Inaqovi er azacitidin. Dette er den vanligste behandlingen for pasientpopulasjonen aktuell for monoterapi og administreres subkutan. IV decitabin er også et relevant sammenligningsalternativ, men denne benyttes i mindre grad i norsk klinisk praksis. Azacitidin og decitabin har ikke blitt direkte sammenlignet i randomiserte studier, men prospektive og retrospektive analyser indikerer at de har sammenlignbar effekt ved nylig diagnostisert AML samt lignende toksisitetsprofiler. Den orale formuleringen av Inaqovi vurderes å ha fordeler for pasientene sammenlignet både med subkutan og intravenøs behandling, siden pasientene kan redusere antall sykehusbesøk for å motta behandling mot AML. De medisinske fagekspertene påpekte også at hvis Inaqovi kan kombineres med venetoklaks, vil det øke relevansen for norsk klinisk praksis, da kombinasjonsbehandling med HMA og venetoklaks har vist en overlevelseshetfordel for pasienter med AML, og begge administreres peroralt. Den godkjente indikasjonen for Inaqovi er uten tillegg av andre legemidler, men DMP gjør oppmerksom på at venetoklaks er innført i spesialisthelsetjenesten for bruk i kombinasjon med et HMA til behandling av aktuell pasientpopulasjon.

Ressursbruk

DMP har, basert på innspill fra medisinske fageksperter, vurdert at det er rimelig å sammenstille kostnader med legemidlene som inneholder virkestoffene azacitidin eller decitabin.

Utover en ren sammenligning av legemiddel- og administrasjonskostnader, mener DMP det er relevant å bemerke at ettersom Inaqovi administreres peroralt av pasienten selv, til forskjell fra subkutan administrasjon under oppsyn av lege (azacitidin) eller intravenøs infusjon på sykehus (decitabin), vil en eventuell innføring av Inaqovi kunne gi gevinster på variabler som vanligvis ikke inkluderes kvantitativt i en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, men som kan tillegges vekt i en skjønnsmessig totalvurdering. For pasienter som bor langt unna et behandlingssted, vil tilgang til Inaqovi kunne gi besparelser i form av mindre tapt fritid, samt lavere transportkostnader og behov for overnattinger i forbindelse med behandling på etterfølgende dager.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

DMP (tidligere Statens Legemiddelverk) har i en tidligere metodevurdering vurdert alvorlighetsgraden for behandling med Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med HMA ved en lignende indikasjon: «Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med HMA-legemiddel til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi». Prognosetapet (APT) for pasienter med AML behandlet med azacitidin ble beregnet til 8-12 QALY ved antatt alder på 70 – 76 år ved oppstart av behandling.

Usikkerhet

DMP har ikke vurdert den relative effekten av Inaqovi sammelignet med azacitidin, men antar at Inaqovi vil komme på linje med andre HMA-legemidler.

Det er en svakhet ved ASCERTAIN-studien at alle pasientene mottok én syklus med intravenøs decitabin (syklus 1 eller 2), da det ikke fullstendig isolerer effekten av Inaqovi. Studien er i praksis en enarmet studie med en innlemmet crossover av to decitabinformuleringer (oral og intravenøs). Enarmede studier kan ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter som PFS og OS. De få behandlingssyklusene gir en begrenset innsikt i langsiktig effekt og sikkerhet.

Cedazuridin er et nytt virkestoff, og selv om det ikke ble identifisert store nye sikkerhetsproblemer i studien, er det fortsatt en viss usikkerhet knyttet til mulige bivirkninger ved langvarig bruk. I EMAs vurderingsrapport fremgår det at en sikkerhetsvurdering fortsatt er nødvendig for å identifisere potensielle tilleggs- eller forskjellige toksisiteter på grunn av oral administrasjon av decitabin, som lokal toksisitet i fordøyelsessystemet, samt potensiell tilleggstoksisitet fra cedazuridin. Generelt sett ble de identifiserte bivirkningene av Inaqovi vurdert som håndterbare av EMA og kan betraktes som tolerable for den aktuelle pasientpopulasjonen, og bivirkningene som ble sett var sammenlignbare med den etablerte sikkerhetsprofilen til IV decitabin. Sammenligningen er imidlertid basert på et begrenset antall pasienter. Det ble konkludert i EMAs vurderingsrapport at fordelene ved å få en peroral formulering sannsynligvis oppveier potensielle forskjeller i bivirkningsrisikoen.

Helseøkonomi

Pristilbud

Otsuka Pharmaceuticals har 27.09.2024 etter prisforhandlinger gitt et pristilbud som resulterer i en legemiddelkostnad per 28-dagers behandlingssyklus på [REDACTED] med tilbudt RHF AUP og 44 813 NOK med maksimal AUP. Kostnad per syklus er beregnet med dosering 1 tablett én gang daglig på dag 1 til og med 5 i hver syklus på 28 dager, i henhold til SPC.

Sykluser skal gjentas hver 28. dag. Behandling med Inaqovi skal fortsette i minst 4 sykluser til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Komplette eller delvis respons kan ta mer enn 4 sykluser.

I den pivotale kliniske studien ASTX727-02 EU mottok hver pasient, i gjennomsnitt, seks antall sykluser med behandling med Inaqovi. Dette tilsvarer totale legemiddelkostnader på [REDACTED] NOK RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

DMP har ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet eller behandlingstekstnader i denne saken. Sykehusinnkjøp har beregnet behandlingstekstnader, basert på metodevurderingen til DMP.

I metodevurderingen har DMP vurdert, på bakgrunn av innspill fra medisinske fageksperter, at den mest relevante komparator til Inaqovi i denne saken er azacitidin s.c., som er den vanligste behandlingen for den aktuelle pasientpopulasjonen. DMP skriver videre at decitabin i.v. også er et relevant sammenligningsalternativ, men at denne benyttes i mindre grad i klinisk praksis. DMP skriver at det ikke forventes vesentlige forskjeller i behandlingsvarighet mellom preparatene.

Legemiddelkostnader per syklus (28 dager)

Legemiddel	Kostnad per syklus, maks AUP	Kostnad per syklus, RHF-AUP
Inaqovi Decitabin/cedazuridin	44 813 NOK	
Azacidine Accord Azacitidin	41 491 NOK	
Dacogen Decitabin	61 871 NOK	

Beregningene er inkludert svinn. Dersom man tar hensyn til administrasjonskostnader og reisekostnader, hentet fra enhetskostnadsdatabasen til DMP, blir behandlingstkostnadene per syklus følgende:

Behandlingskostnader per syklus (28 dager):

Legemiddel	Kostnad per syklus, maks AUP	Kostnad per syklus, RHF-AUP
Inaqovi*	44 813 NOK	
Decitabin/cedazuridin		
Azacidine Accord Azacitidin	42 730 NOK	
Dacogen Decitabin	86 653 NOK	

* Det antas ingen administrasjonskostnader eller reisekostnader forbundet med behandling med tabletter.

Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser. DMP anslår at om lag 10-20 pasienter vil være aktuelle for behandling med Inaqovi dersom behandlingen innføres i henhold til indikasjon.

Dersom Inaqovi foretrenger behandlingen som DMP vurderer som mest relevant, dvs behandling med azacitidin, vil dette medføre økte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på mellom [redacted] NOK RHF-AUP, dersom det antas seks behandlingssykluser. De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten vil imidlertid være noe lavere enn dette dersom en hensyntar administrasjonskostnadene forbundet med azacitidin.

Dersom Inaqovi benyttes i kombinasjon med venetoklaks (dvs. utenfor godkjent indikasjon) anslår DMP at inntil 60 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med preparatet. Budsjettvirkningene kan da bli noe høyere enn det som er estimert over.

Dersom Inaqovi foretrenger behandling med decitabin i.v. vil dette [redacted] for spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Inaqovi blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.11.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.01.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen beslutning identifisert.
- Danmark: [Saksbehandling avbrutt](#), august 2024.

«Virksomheden har den 12. august 2024 trukket sin ansøgning. Derfor er sagsbehandlingen afbrudt.»

- Skottland (SMC): [Ikke innført](#), juni 2024.

«decitabine/cedazuridine (Inaqovi)® is not recommended for use within NHSScotland.»

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for standard induction chemotherapy. 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): [Ikke innført](#), november 2023.

«NICE is unable to make a recommendation on decitabine–cedazuridine (Inaqovi) for untreated acute myeloid leukaemia in adults when intensive chemotherapy is unsuitable. This is because Otsuka Pharmaceuticals (UK) did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.»

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2023_023 Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode publisert på nyemetoder.no	09.02.2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum	20.03.2023
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	24.10.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.11.2024

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	15-09-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-03-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	27-02-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	19-04-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	20-06-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	04-07-2024
Rapport ferdigstilt	02-10-2024
Total tid hos DMP ¹	218 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	211 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	52 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	20.09.2024	Endelig rapport mottatt 02.10.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.09.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	27.09.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.10.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	27 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 13 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.	

Notat

Til:

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

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 16. oktober 2024

ID2023_023: Decitabin og cedazuridin (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskjemoterapi

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 02.10.2024 samt godkjent SPC for Inaqovi. Metodevurderingen er en forenklet metodevurdering uten helseøkonomisk analyse der prioriteringskriteriene ved behandling med Inaqovi er vurdert kvalitativt.

Godkjent indikasjon:

Inaqovi er indisert som monoterapi for behandlingen av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskjemoterapi.

Inaqovi er et hypometylerende legemiddel (HMA) som gis som tablett med en kombinasjon av virkestoffene decitabin og cedazuridin. Decitabin er fra før tilgjengelig som intravenøs formulering (Dacogen), den nye metoden muliggjør oral administrasjon.

I forbindelse med plassering av Inaqovi i behandlingsalgoritmen skriver DMP følgende: «*Behandling med Inaqovi kan ifølge de medisinske fagekspertene sidestilles med andre tilgjengelige HMA, som azacitidin og IV decitabin, når de brukes som monoterapi. Inaqovi skiller seg imidlertid fra de andre preparatene ved å ha en annen administrasjonsform. Inaqovi administreres peroralt, mens azacitidin injiseres subkutant og decitabin gis intravenøst.*»



Pristilbud

Otsuka Pharmaceuticals har 27.09.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
437006	Inaqovi, tabletter med 35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin, 5 stk	44 813,00 NOK	

Dette tilsvarer en legemiddelkostnad per syklus på 28 dager på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 44 813 NOK med maks AUP. Kostnad per syklus er beregnet med dosering 1 tablett én gang daglig på dag 1 til og med 5 i hver syklus på 28 dager, i henhold til SPC.

Sykluser skal gjentas hver 28. dag. Behandling med Inaqovi skal fortsette i minst 4 sykluser til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Komplett eller delvis respons kan ta mer enn 4 sykluser.

I den pivotale kliniske studien ASTX727-02 EU mottok hver pasient, i gjennomsnitt, seks antall sykluser med behandling med Inaqovi¹. Dette tilsvarer totale legemiddelkostnader på [redacted] RHF-AUP.

Kostnadseffektivitet

DMP har ikke gjort beregninger av kostnadseffektivitet eller behandlingstkostnader i denne saken. Sykehusinnkjøp har beregnet behandlingstkostnader, basert på metodevurderingen til DMP.

I metodevurderingen har DMP vurdert, på bakgrunn av innspill fra medisinske fageksperter, at den mest relevante komparator til Inaqovi i denne saken er azacitidin s.c., som er den vanligste behandlingen for den aktuelle pasientpopulasjonen. DMP skriver videre at decitabin i.v. også er et relevant sammenligningsalternativ, men at denne benyttes i mindre grad i klinisk praksis.

Når det gjelder relativ effekt av Inaqovi sammenlignet med andre HMA-legemidler skriver DMP følgende: «DMP har ikke vurdert den relative effekten av Inaqovi sammenlignet med azacitidin, men antar at Inaqovi vil komme på linje med andre HMA-legemidler.»

Videre skriver DMP: «DMP har, basert på innspill fra medisinske fageksperter, vurdert at det er rimelig å sammenstille kostnader med legemidlene som inneholder virkestoffene azacitidin eller decitabin. DMP vurderer at en sammenligning av månedlige legemiddel- og administrasjonskostnader for de ulike behandlingalternativene vil være hensiktsmessig i denne saken, og anfører at det ikke forventes vesentlige forskjeller i behandlingsvarighet mellom preparatene.»

1

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf



DMP presenterer følgende doseringsregimer når legemiddelkostnader ved behandling med Inaqovi skal sammenlignes med azacitidin s.c. og decitabin i.v.:²

Preparat	Virkestoff	Formulering	Dosering	Administrasjon
Inaqovi	Decitabin / cedazuridin	Tablett, filmdrasjert	1 tablett én gang daglig på dag 1 til og med 5 i hver syklus på 28 dager	Oral
Azacitidine	Azacitidin	Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon	100 mg/m ² av kroppsoverflaten, injisert subkutan daglig i 5 dager, etterfulgt av en hvileperiode på 21 dager (28-dagers behandlingssyklus)	Subkutan
Dacogen	Decitabin	Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	20 mg/m ² kroppsoverflate gitt som intravenøs infusjon i løpet av 1 time. Dosen gjentas daglig i 5 påfølgende dager (dvs. totalt 5 doser per behandlingssyklus). Syklusen bør gjentas hver 4. uke.	Intravenøs

Legemiddelkostnader per syklus (28 dager):

Legemiddel	Kostnad per syklus, maks AUP	Kostnad per syklus, RHF-AUP
Inaqovi Decitabin/cedazuridin	44 813 NOK	
Azacitidine Accord Azacitidin	41 491 NOK	
Dacogen Decitabin	61 871 NOK	

Beregningene er inkludert svinn. Dersom man tar hensyn til administrasjonskostnader og reisekostnader, hentet fra enhetskostnadsdatabasen til DMP ³, blir behandlingssyklusene følgende:

Behandlingskostnader per syklus (28 dager):

Legemiddel	Kostnad per syklus, maks AUP	Kostnad per syklus, RHF-AUP
Inaqovi* Decitabin/cedazuridin	44 813 NOK	
Azacitidine Accord Azacitidin	42 730 NOK	
Dacogen Decitabin	86 653 NOK	

* Det antas ingen administrasjonskostnader eller reisekostnader forbundet med behandling med tabletter.

² Tabell 4 i metodevurderingen

³ <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/metodevurdering-av-medisinske-produkter/legemidler/innsending-av-dokumentasjon/enhetskostnadsdatabase>



Budsjettkonsekvenser

DMP har ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser. DMP anslår at om lag 10-20 pasienter vil være aktuelle for behandling med Inaqovi dersom behandlingen innføres i henhold til indikasjon.

Dersom Inaqovi fortrenger behandlingen som DMP vurderer som mest relevant, dvs behandling med azacitidin, vil dette medføre økte budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på mellom [redacted] NOK RHF-AUP, dersom det antas seks behandlingssykluser.

Dersom Inaqovi fortrenger behandling med decitabin i.v. vil dette [redacted] spesialisthelsetjenesten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Inaqovi blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.11.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.01.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av decitabin/cedazuridin (Inaqovi) i andre land

Sverige: Ingen beslutning identifisert.

Danmark: Saksbehandling avbrutt, august 2024.

«Virksomheden har den 12. august 2024 trukket sin ansøgning. Derfor er sagsbehandlingen afbrudt.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/tilbagetrukket/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/decitabin-plus-cedazuridin-inaqovi-akut-myeloid-leukaemi-aml>

Skottland (SMC): Ikke innført, juni 2024.

«decitabine/cedazuridine (Inaqovi)[®] is not recommended for use within NHSScotland.

Indication under review: as monotherapy for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for standard induction chemotherapy.

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.»

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/decitabine-cedazuridine-inaqovi-non-sub-smc2681/>

England (NICE/NHS): Ikke innført, november 2023.

«NICE is unable to make a recommendation on decitabine–cedazuridine (Inaqovi) for untreated acute myeloid leukaemia in adults when intensive chemotherapy is unsuitable. This is because Otsuka Pharmaceuticals (UK) did not provide an evidence submission. We will review this decision if the company decides to make a submission.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta932>



Oppsummering

DMP skriver at den mest relevante komparator til peroral decitabin+cedazuridin (Inaqovi) er behandling med azacitidin s.c., og at en sammenligning av kostnader er tilstrekkelig i denne saken. Kostnadssammenligninger med legemiddelpriser basert på RHF-AUP viser at behandling med Inaqovi [redacted] azacitidin s.c. Dette gjelder både med og uten inklusjon av administrasjonskostnader. En eventuell innføring av Inaqovi, i denne settingen og i henhold til indikasjon, er forbundet med små budsjettvirkninger.

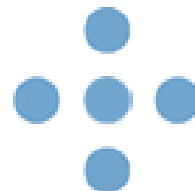
Dersom peroral decitabin+cedazuridin (Inaqovi) sammenlignes med decitabin i.v. (Dacogen) vil en eventuell innføring [redacted] for spesialisthelsetjenesten.

Dersom Inaqovi blir besluttet innført av Beslutningsforum 18.11.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra 01.01.2025 for denne indikasjonen, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	20.09.2024	Endelig rapport mottatt 02.10.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.09.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	27.09.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	16.10.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	27 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 13 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 14 dager.	



Møtedato: 18.11.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 139 – 2024 ID2024_011 Alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall

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_011 Alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Alektinib (Alecensa) innføres som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo 11.11.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2024_011 Alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall.

Notat

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

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

Dato: 04.11.2024

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_011 Alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at alektinib (Alecensa) innføres som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall.

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 en ny indikasjon for et legemiddel som er tidligere vurdert i Nye metoder.

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har i henhold til bestillingen gjort en metodevurdering med en oppsummering av prioriteringskriteriene samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget.

Av metodevurderingen fremgår det at foreløpige resultater fra den kliniske studien viser en gevinst i form av forbedret sykdomsfri- og sentralnervesystemmetastasefri overlevelse ved bruk av alektinib ved aktuell indikasjon, men at data på totaloverlevelse er svært umodne og at det derfor ikke er mulig å konkludere om hvorvidt behandlingen resulterer i økt overlevelse. DMP

understreker imidlertid at de vurderer at den observerte effektgevinst tilsier økt sannsynlighet for en reell overlevelsesgevinst sammenlignet med kjemoterapi.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 25.06.2018 (sak 80-2018):

1. Alectinib (Alecensa) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Fra [metodevurderingen](#)

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Alecensa (alektinib). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av alektinib ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at alektinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche, samt konsultasjon med medisinske fageksperter om relevante forhold i Norge, samt pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_011: En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, med en oppsummering av effekt og sikkerhet, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, av alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall. Prisnotat utarbeides ved Sykehusinnkjøp HF.
Legemiddelfirma	Roche
Preparat	Alecensa
Virkestoff	Alektinib
ATC-kode	L01ED03
Aktuell indikasjon	Alecensa som monoterapi er indisert som adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv NSCLC med høy risiko for tilbakefall (se preparatomtale pkt. 5.1 for seleksjonskriterier).
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft, ID2017_064, er besluttet innført. Andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft, ID2016_047, er avbestilt av Bestillerforum.
Virkningsmekanisme	Alektinib er en svært selektiv og potent hemmer av ALK- og RET-tyrosinkinase. Hemming av aktiviteten til ALK-tyrosinkinase fører til blokkering av nedstrøms signalveier, og induksjon av tumorcelledød (apoptose).
Dosering	Den anbefalte dosen av alektinib er 600 mg (fire kapsler á 150 mg) to ganger daglig sammen med mat (total daglig dose på 1200 mg). Behandlingen bør fortsette inntil tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller i 2 år
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja <input type="checkbox"/> Nei <input checked="" type="checkbox"/>

Sykdom

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge og utgjør omtrent 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2023 ble det registrert 3297 nye tilfeller av lungekreft i Norge. Lungekreft er også den krefttypen som tar flest liv i Norge. I Norge var median alder ved diagnose 73 år for både kvinner og menn i 2023. Lungekreft er først og fremst forårsaket av røyking.

Ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) utgjør omtrent 80–85 % av alle tilfeller av lungekreft. NSCLC kan videre klassifiseres basert på kreftfremmende genforandringer (såkalte drivermutasjoner). ALK (anaplastisk lymfom kinase)-translokasjon er en slik mutasjon hvor kromosomal re-arrangering og fusjon av ALK-genet til et annet gen fører til produksjon av et unormalt ALK-protein som alltid er aktivt. Dette proteinet stimulerer intracellulære signaleringsveier som fremmer celledeling og hindrer apoptose, og driver på den måten frem utvikling av kreftsykdommen. Pasienter med ALK-positiv NSCLC er oftere ikke-røykere og er yngre sammenlignet med andre lungekreftpasienter. Pasienter med ALK-positiv NSCLC utvikler oftere hjernemetastaser (50–60%) sammenlignet med ikke-selektert NSCLC (15-20 %).

Sykdommens utbredelse klassifiseres i stadier, fra stadium I (minst sykdom) til stadium IV (mest utbredt sykdom). Inndelingen gjøres ut fra størrelsen på svulsten, og om den har spredd seg til lymfeknuter eller andre organer). Stadieinndelingen er en av de sterkeste prognostiske parameterne ved lungekreft.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av lungekreft, senest revidert i juni 2024. Kirurgi eller stråleterapi kan gi helbredelse ved ikke-småcellet lungekreft i stadium I-III, og operasjon anbefales til pasienter i tidlige stadier som er medisinsk og teknisk operable. Stråleterapi er et alternativ for pasienter som ikke er operable eller som ikke ønsker operasjon.

Kjemoterapi sammen med kirurgi kan øke muligheten for helbredelse, og anbefales til pasienter i stadium II-III (eventuelt også immunterapi (PD(L)1-hemmer) for de med PD-L1-positiv sykdom). Adjuvant kjemoterapi i denne sammenhengen er som regel fire 21-dagers sykluser med cisplatin 75 mg/m² gitt sammen med pemetreksed 500 mg/m² på dag 1 i hver syklus. Karboplatin kan eventuelt erstatte cisplatin, spesielt hos eldre. Pasienter i stadium II-III med EGFR-positiv sykdom får etter kjemoterapi EGFR-TKI i form av osimertinib i inntil 3 år.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekten av adjuvant alektinib for voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av ALK-positiv NSCLC i stadium IB (tumor \geq 4 cm) – IIIA (i henhold til UICC/AJCC v. 7), er dokumentert gjennom den kliniske studien ALINA. Studien randomiserte pasienter til adjuvant behandling med enten alektinib 600 mg x 2 i inntil to år, eller standard cisplatin-basert kjemoterapi. Studien viste klart bedre sykdomsfri overlevelse (DFS) ved behandling med alektinib fremfor kjemoterapi ved første interimsanalyse: etter tre år var 88,7 % sykdomsfri i alektinib-armen, mot 54 % i kjemoterapi-armen, HR 0,24 (95 % KI 0,13 – 0,43). Også CNS-metastasefri overlevelse var klart bedre med alektinib: etter tre år var 95,5 % fri for CNS-metastaser i alektinib-armen, mot 79,7 % i kjemoterapi-armen, HR 0,22 (95 % KI 0,08 – 0,58). Gevinsten i form av bedret sykdomsfri- og CNS-metastasefri overlevelse med alektinib vurderes å være klinisk verdifull. Spesielt CNS-tilbakefall forekommer oftere ved ALK-positiv NSCLC sammenlignet med ikke-mutert NSCLC, og er forbundet med betydelig morbiditet og mortalitet.

Overlevelseshesdata er foreløpig svært umodne, og det er derfor ikke mulig å konkludere om det er overlevelseshesgevinst ved adjuvant behandling med alektinib. DMP vurderer at den store fordelene i DFS og CNS-tilbakefallsfri overlevelse som er observert med alektinib, tilsier økt sannsynlighet for en reell overlevelseshesfordel over kjemoterapi.

For en kontekstualisering av resultatene, mener DMP det er relevant å se til osimertinib, en målrettet behandling som ble innført i Norge til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av EGFR-mutert NSCLC i stadium IB – IIIA i 2022. Studien som dokumenterte effekten av osimertinib (ADAURA) har lignende design som ALINA-studien, men til forskjell fra ALINA, kunne pasientene ha mottatt adjuvant kjemoterapi før oppstart osimertinib, og de ble behandlet i inntil 3 år med osimertinib eller placebo (inntil 2 år i ALINA). DFS er primærendepunkt og OS er et sekundært endepunkt. Oppdaterte resultater fra denne studien viser 3-års DFS-rater på henholdsvis 85 % og 44 % med osimertinib og placebo i ITT-populasjonen, HR 0,27 (95 % KI: 0,21 – 0,34). Overlevelsesdata fra denne studien er relativt modne, og viser overlevelsesgevinst med osimertinib: 5-års overlevelse var 88 % med osimertinib mot 78 % med placebo, HR 0,49 (95 % KI: 0,34 – 0,70).

Bivirkninger, inkludert grad 3 og 4, oppsto hos en lignende andel av pasientene med alektinib og kjemoterapi i ALINA-studien. Dette må ses i sammenheng med at pasienter ble behandlet med alektinib i omtrent to år, mens median varighet av kjemoterapibehandlingen var 2,1 måneder. Flere pasienter i kjemoterapi-armen avsluttet behandling grunnet bivirkninger. Generelt anses ALK-inhibitorer for å være relativt godt tolerert, og er vist å bedre pasientenes helserelaterte livskvalitet sammenlignet med kjemoterapi ved avansert sykdom.

De norske medisinske fagekspertene som DMP har konferert, støtter vurderingene om klinisk verdifull gevinst av adjuvant alektinib som er vist hos den aktuelle pasientpopulasjonen i form av bedret DFS, og spesielt bedret CNS-metastasefri overlevelse. De mener det ikke er forskjeller mellom den inkluderte pasientpopulasjonen i ALINA-studien og norsk klinisk praksis som skulle tilsi at det kan forventes dårligere resultater i en norsk populasjon. De understreker videre, at selv om OS-data for alektinib foreløpig er umodne, så viser resultatene som ble oppnådd med osimertinib i ADAURA-studien, med DFS-HR på 0,27, en signifikant OS-HR på 0,49. De mener at den store fordel i DFS og CNS-tilbakefallsfri overlevelse som er observert med alektinib tilsier stor sannsynlighet for en reell overlevelsesfordel. Videre vurderer de at alektinib var betydelig bedre tolerert enn kjemoterapi i ALINA-studien, da 2,1 måneder med kjemoterapi ga lik totalforekomst av bivirkninger som nesten 2 år med alektinib. De peker også på gevinsten ved å slippe langtidsbivirkninger som kan oppstå med kjemoterapi (spesielt cisplatin), noe som ikke kommer frem i den kliniske studien ALINA, siden registrering av bivirkninger opphørte 29 dager etter at behandlingene var avsluttet. De sier også at alektinib har en noe gunstigere bivirkningsprofil enn flere av de andre ALK-hemmerne.

Ressursbruk

DMP vurderer at beregningene for alektinib kan ta utgangspunkt i dosering som angitt i preparatomtalen. Behandlingen med alektinib gis oralt i to år eller inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. I ALINA-studien var median behandlingsvarighet med alektinib 23,9 måneder.

Alvorlighet

DMP (tidligere Legemiddelverket) har i en tidligere metodevurdering beregnet alvorlighetsgraden for EGFR-mutert NSCLC i stadium IB-IIIa som mottar adjuvant kjemoterapi etter fullstendig reseksjon. Her ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 7 – 9 QALYs, avhengig av hvilken alder som ble lagt til grunn. Det finnes lite data over alder ved diagnose av ALK-positiv NSCLC i stadium IB-IIIa, men median alder for pasientene i ALINA-studien var noe lavere enn for pasientene som ble inkludert i studien som dannet grunnlag for ovennevnte metodevurdering. En norsk publikasjon basert på komplette registerdata i perioden 2013 – 2020 tyder på at norske pasienter behandlet for ALK-positiv sykdom generelt kan være yngre sammenlignet med pasienter behandlet for EGFR-positiv sykdom (henholdsvis 63 år vs. 71 år). På bakgrunn av dette mener DMP at lignende prognosetap, eller noe høyere, er sannsynlig for den aktuelle populasjonen i foreliggende metode.

Usikkerhet

Overlevelsesdata fra ALINA-studien er foreløpig svært umodne, og det er derfor for tidlig å endelig konkludere om det er en overlevelsesgevinst over adjuvant kjemoterapi ved behandling

med adjuvant alektinib. DFS er ikke et validert surrogatendepunkt for OS i studier av adjuvant behandling av NSCLC med ALK-translokasjoner.

Helseøkonomi

Pristilbud

Roche har 03.10.2024 etter prisforhandlinger tilbudt en pris som resulterer i årlige legemiddelkostnader på [REDACTED] med RHF-AUP og 876 533 med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1200mg i døgnet i henhold til SPC. Månedskostnaden for alektinib er [REDACTED] med RHF-AUP. Behandling med alektinib bør fortsette inntil tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller i 2 år.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

Ifølge metodevurderingen vil alektinib trolig erstatte dagens behandling som er adjuvant kjemoterapi, for pasienter med ALK positiv lungekreft i stadium II og IIIA etter komplett reseksjon, dersom metoden blir innført. Godkjent indikasjon omfatter pasienter med høy risiko for tilbakefall, nærmere angitt i preparatomtalen. Dagens behandling med kjemoterapi består av 4 sykluser med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med pemetrexed. Prisen for adjuvant kjemoterapi er beregnet til [REDACTED] RHF AUP.

For sammenligning er årskostnaden for osimertinib til adjuvant behandling av EGFR-positiv NSCLC [REDACTED] RHF-AUP. Adjuvant behandling med osimertinib er i dag innført for pasienter i stadium IB-IIIa med EGFR-positiv sykdom og gis i inntil 3 år. DMP anslår at ALK-positive pasienter som er aktuelle for adjuvant behandling med alektinib trolig har et likt eller noe høyere prognosetap enn pasienter med EGFR-positiv sykdom.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser. DMP anslår i metodevurderingen at 8-19 pasienter årlig vil være aktuelle for behandlingen til denne indikasjon. Sykehusinnkjøp har beregnet at legemiddelkostnadene første år blir om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP og 7-16,7 millioner NOK med maks AUP dersom 8-19 pasienter er aktuelle for behandlingen. Dersom en legger til grunn behandlingsvarighet på to år, vil legemiddelkostnadene dobles de påfølgende årene.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom alektinib blir besluttet innført til aktuell indikasjon av Beslutningsforum 18.11.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: Ingen informasjon.
- Danmark: Under vurdering, beslutning forventes 27.11.2024.
- Skottland (SMC): Ingen informasjon.
- England (NICE/NHS): Under vurdering, beslutning forventes 13.11.2024.

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2024_011 Alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode publisert på nyemetoder.no	09.01.2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum	18.03.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	17.10.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.11.2024

DMP sin logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	06-06-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18-03-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	17-06-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	22-08-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	12-08-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-09-2024
Rapport ferdigstilt	09-10-2024
Total tid hos DMP ¹	114 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	107 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	66 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	56 dager

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	01.10.2024	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.10.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	03.10.2024	
Fullstendig metodevurderingsrapport fra SLV mottatt:	09.10.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.10.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	14 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 9 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. 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	Trude Basso

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 14. oktober 2024

ID2024_011: Alektinib (Alecensa) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med høy risiko for tilbakefall.

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 09.10.2024 samt godkjent SPC for alektinib (Alecensa). Metodevurderingen inneholder en oppsummering av effekt og sikkerhet uten en helseøkonomisk analyse.

Godkjent indikasjon:¹

Alecensa som monoterapi er indisert som adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne pasienter med ALK-positiv NSCLC med høy risiko for tilbakefall (se pkt. 5.1 i SPC for seleksjonskriterier).

Ifølge metodevurderingen fra DMP er effekten av adjuvant alektinib for voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av ALK-positiv NSCLC i stadium IB (tumor \geq 4 cm) – IIIA (i henhold til UICC/AJCC v. 7), dokumentert gjennom den kliniske studien ALINA. Studien randomiserte pasienter til adjuvant behandling med enten alektinib 600 mg x 2 i inntil to år, eller standard cisplatin-basert kjemoterapi. Studien viste klart bedre sykdomsfri overlevelse (DFS) ved behandling med alektinib fremfor kjemoterapi ved første interimsanalyse og også CNS-metastasefri overlevelse var klart bedre med alektinib.

Ifølge DMP er overlevelsedataene foreløpig svært umodne, og det er derfor ikke mulig å konkludere om det er overlevelsesgevinst ved adjuvant behandling med alektinib, men DMP vurderer at den store fordelene i DFS og CNS-tilbakefallsfri overlevelse som er observert med alektinib, tilsier økt sannsynlighet for en reell overlevelsesfordel over kjemoterapi.

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



Alektinib (Alecensa) er tidligere innført til følgende indikasjoner:

ID2017_064: Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft.

Bestillerforum avbestilte d. 21.10.2019 metodevurdering av alektinib (Alecensa) til andrelinje behandling av ALK positiv ikke-småcellet lungekreft (ID2016_047). Dette med bakgrunn i at alektinib var innført som førstelinje behandling til samme diagnose.

På Beslutningsforum 29.08.2022 ble proteinkinasehemmeren osimertinib (Tagrisso) besluttet innført til adjuvant behandling til undergruppen av ikke-småcellet lungekreftpasienter med EGFR mutasjon. (ID2020_106).

Pristilbud

Roche har 03.10.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
371826	Alecensa kapsel 150 mg	67 240,90 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] med tilbudt RHF-AUP og 876 533 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 1200mg i døgnet i henhold til SPC. Månedskostnaden for alektinib (Alecensa) er [REDACTED] RHF-AUP. Behandling med Alecensa bør fortsette inntil tilbakefall av sykdom, uakseptabel toksisitet eller i 2 år.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke gjort beregning av kostnadseffektivitet i denne saken.

DMP har i en tidligere metodevurdering beregnet alvorlighetsgraden for EGFR-mutert NSCLC i stadium IB-IIIa som mottar adjuvant kjemoterapi etter fullstendig reseksjon. Her ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på mellom 7 – 9 QALYs, avhengig av hvilken alder som ble lagt til grunn. DMP anslår at et lignende prognosetap eller noe høyere er sannsynlig for den aktuelle populasjon, da pasientene trolig er yngre sammenlignet med EGFR-positiv pasienter.

Ifølge metodevurderingen vil alektinib trolig erstatte dagens behandling som er adjuvant kjemoterapi, for pasienter med ALK positiv lungekreft i stadium II og IIIa etter komplett reseksjon, dersom metoden blir innført. Dagens behandling med kjemoterapi består av 4 sykluser med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med pemetrexed. Prisen for adjuvant kjemoterapi er beregnet til [REDACTED] RHF AUP.

For sammenligning er årskostnaden for adjuvant behandling med osimertinib [REDACTED] RHF-AUP. Adjuvant behandling med osimertinib tilbys i dag til pasienter i stadium II-III med EGFR positiv sykdom i inntil 3 år.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens. DMP anslår i metodevurderingen at 8-19 pasienter årlig vil være aktuelle for behandlingen til denne indikasjon. Sykehusinnkjøp har beregnet at legemiddelkostnadene årlig blir om lag [REDACTED] NOK RHF-AUP og 7-16,7 millioner NOK med maks AUP dersom 8-19 pasienter er aktuelle for behandlingen.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom alektinib blir besluttet innført til aktuell indikasjon av Beslutningsforum 18.11.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av alektinib (Alecensa) i andre land

Sverige: ingen informasjon

Danmark: under vurdering, forventet dato for beslutning 27.11.2024²

Skottland (SMC): ingen informasjon

England (NICE/NHS): under vurdering, forventet dato for beslutning 13.11.2024³

Oppsummering

Dersom alektinib blir besluttet innført til aktuell indikasjon av Beslutningsforum 18.11.2024 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

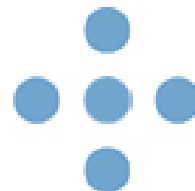
Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Eva Hennem Kolmos
Medisinsk rådgiver

Prosess	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	01.10.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.10.2024
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	03.10.2024
Fullstendig metodevurderingsrapport fra SLV mottatt:	09.10.2024
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	14.10.2024
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	14 dager hvorav 2 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 9 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 5 dager.

² <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/alectinib-alecensa-adjuverende-behandling-af-alk-positiv-lungekraeft>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11436>



Møtedato: 18.11.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 140 – 2024 ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon – oppdatert vurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon – oppdatert vurdering.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Gilteritinib (Xospata) videreføres som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Oslo 11.11.2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon – oppdatert vurdering.

Notat

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

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

Dato: 04.11.2023

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_095 Gilteritinib (Xospata) som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon – oppdatert vurdering

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

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at gilteritinib (Xospata) videreføres som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.

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

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 oppdatering av tidligere vurdering av et legemiddel som er tidligere besluttet innført i nye metoder.

Gilteritinib ble 26.04.2021 besluttet innført til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML). Beslutningen presiserte at det var usikkerhet rundt langtids effekten av behandlingen ved aktuell indikasjon, og det derfor skulle gjøres en ny vurdering av behandlingen etter senest to år. Den nye vurderingen skulle baseres på oppdaterte langtidsdata og ytterligere data som var samlet inn av legemiddelfirmaet.

I henhold til bestilling har Direktoratet for medisinske produkter (DMP) gjennomført en metodevurdering basert på oppdatert dokumentasjon fra leverandøren av gilteritinib, Astellas. Den opprinnelige metodevurderingen av gilteritinib var i hovedsak basert på data fra den kliniske studien ADMIRAL med median oppfølgingstid på 17,8 måneder (datakutt september 2018). DMP hadde i tillegg også tilgang på overlevelsesdata fra et senere datakutt (september

2019). Foreliggende revurdering er basert på effektdata fra samme studie med datakutt i september 2020, med en median oppfølgingstid på 37,1 måneder. Astellas har i tillegg sendt inn noe forbruksstatistikk for gilteritinib i Norge, Sverige og Finland, og en oversikt over pågående kliniske studier med gilteritinib.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Tidligere relevante beslutninger i Beslutningsforum

Beslutning i Beslutningsforum for Nye metoder 26.04.2021 (sak [037-2021](#)):

1. Det er usikkerhet om langtidseffekt av behandling med Gilteritinib (Xospata) ved FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML) og det fattes derfor en betinget beslutning.
2. Gilteritinib (Xospata) innføres til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).
3. Det skal gjøres en ny vurdering etter senest to år. Legemiddelfirmaet må levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering i Beslutningsforum for nye metoder.
4. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
5. Legemiddelet kan tas i bruk fra 01.06.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Oppsummering fra DMPs [opprinnelige metodevurdering](#) av gilteritinib, datert 02.11.2020

Xospata (gilteritinib)

Xospata gis oralt i tablettform. Gilteritinib hemmer enzymet FLT3, et enzym som vanligvis kontrollerer vekst og celledeling av hvite blodceller. Hos pasienter med FLT3-mutasjon er enzymet overaktivt og stimulerer til for hyppig vekst og deling av disse cellene. Ved å hemme FLT3-enzymet hindrer gilteritinib vekst av hvite blodceller, som igjen reduserer vekst og spredning av kreftsykdommen.

Pasientgrunnlag i Norge

Det anslås at det vil være om lag 10-15 pasienter per år som får residiv av AML eller er refraktære og som også har FLT3 mutasjoner og er egnet for behandling med gilteritinib.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har beregnet at FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Pasienter som har FLT3 mutasjoner og som har fått tilbakefall av AML eller der tidligere behandling ikke har gitt effekt (residiverende eller refraktær AML) har spesielt dårlig prognose, og for denne pasientgruppen er behandlingsalternativet i dag ulike regimer med kjemoterapi eller palliativ behandling. Avhengig av pasientens alder, tidligere behandlinger ved AML og respons på ny behandling, vil noen pasienter være aktuelle for behandling med allogen stamcelletransplantasjon (HSCT).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet er basert på en fase 3, randomisert studie i voksne pasienter som har FLT3 mutert, refraktær eller residiverende AML (ADMIRAL). Behandling med gilteritinib ble sammenliknet med høy- og lavintensiv kjemoterapi. Behandling med gilteritinib økte median overlevelse (primært endepunkt) statistisk signifikant sammenliknet med standard kjemoterapi fra 5,6 til 9,3 måneder (HR 0,679; 95% KI 0,527, 0,875; $p < 0,001$ (datakutt september 2019)). Oppfølgingsdata for totaloverlevelse (OS) er fortsatt umodne, spesielt for pasienter som har gjennomgått HSCT og generelt har en bedre prognose.

En litt større andel av pasientene som fikk gilteritinib gjennomgikk påfølgende allogen stamcelletransplantasjon (HSCT) sammenliknet med de som fikk kjemoterapi (hhv. 25,5% og 15,3%). I undergruppen av pasienter i gilteritinib armen som gjennomgikk transplantasjon fortsatte de fleste behandling med gilteritinib også etter transplantasjon, og i godkjent preparatomtale åpnes det for å fortsette behandling etter transplantasjon. Siden pasientene ikke ble randomisert mht. å gjenoppta behandling med gilteritinib etter HSCT, er det vanskelig å vurdere om det er en tilleggseffekt av å fortsette med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter transplantasjon.

Sikkerhet

De vanligste bivirkningene med gilteritinib rapportert i studien var anemi, febril nøytropeni og feber. I kjemoterapi-armen var de mest vanlige bivirkningene anemi, febril nøytropeni og hypokalemi. Alvorlige bivirkninger oppsto hos 83,3 % av pasientene i gilteritinib-armen og hos 31,2 % av pasientene i kjemoterapi-armen. Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 som forekom hyppigere i gilteritinib-armen sammenliknet med kjemoterapi var bl.a anemi, febril nøytropeni, hyper- og hypotensjon og forhøyede leverfunksjonsverdier.

Gilteritinib ble gitt kontinuerlig til progresjon eller toksisitet, mens flertallet av pasientene i kjemoterapi-armen avsluttet behandlingen etter 2. sykluser og eksponeringsvarighet var derfor lengre i gilteritinib-armen sammenliknet med kjemoterapi (median 18 uker i gilteritinib-armen sammenliknet med 4 uker i den kombinerte kjemoterapiarmen). Forskjellig behandlingstid og oppfølging bidrar til ulikheter i rapportering av bivirkninger.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderte innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mente var mest sannsynlig (hovedanalysen) var følgende:

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse 2021. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Gilteritinib	Salvage-kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 065 636	667 864	1 397 772
Totale QALYs	2,062	1,324	0,739
Totale leveår	2,632	1,706	0,925
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 892 323
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 510 625

Merkostnad for gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi er ved å bruke maksimal AUP (uten mva.):
1 892 323NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
1 510 625 NOK per vunnet leveår.

Resultater er basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på ett eller flere av legemidlene i analysen.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerte at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for gilteritinib (pris)
- Andel pasienter som gjennomgår HSCT i begge behandlingsarmer
- Dødelighetsratio for kurerte pasienter
- Ekstrapolering av effekt for pasienter behandlet med gilteritinib
- Livskvalitetsvekten for pasienter i helsestadiet «AML langtidsoverlevende»
- Gjennomsnittsalder

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Xospata (gilteritinib) vil ha en årlig budsjettkonsekvens på ca. 24 millioner NOK (maksimal AUP inkludert mva.) i det femte budsjettåret.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Xospata (gilteritinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 25 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

Den største usikkerheten i analysen er knyttet til framskrivingen av langtidsoverlevelse og den samlede OS gevinsten for pasienter som blir behandlet med gilteritinib. Dette inkluderer usikkerhet rundt hvor mange flere pasienter som vil kunne gjennomføre allogene stamcelletransplantasjon etter behandling med gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi, og langtidsoverlevelsen og livskvaliteten hos disse pasientene. Usikkerheten i framskriving av langtidsoverlevelse, tidspunkt for antatt kurasjon samt usikkerhet knyttet til pasientenes livskvalitet er belyst i ulike scenarioanalyser.

Det antas at mange av pasientene som er aktuelle for gilteritinib i klinisk praksis vil være behandlet med andre FLT3 inhibitorer (midostaurin). Analyser i undergrupper med pasienter som tidligere hadde fått FLT3 inhibitor gir ikke grunnlag for å anta at effekten er vesentlig endret sammenliknet med de som ikke hadde fått slik behandling, men det er usikkerhet i analysene siden det var få pasienter som tidligere hadde blitt behandlet med en FLT3 inhibitor.

Betydningen av å fortsette med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter gjennomført stamcelletransplantasjon er ikke belyst i denne metodevurderingen. Begrensninger i studiedesignet gjør det vanskelig å vurdere hvor stor del av den totale overlevelsesgevinsten i studien som eventuelt skyldes behandling med gilteritinib etter transplantasjon. Den helseøkonomiske analysen tar hensyn til at en andel pasienter får vedlikeholdsbehandling i samsvar med studien både mht. total behandlingsvarighet av gilteritinib og mht. effekt på overlevelse.

Fra DMPs [oppdaterte metodevurdering av gilteritinib](#), datert 26.09.2024

Oppdaterte resultater fra ADMIRAL-studien og betydning for opprinnelig metodevurdering

I henhold til betinget beslutning i Bestillerforum i august 2021 har Astellas levert oppdatert effektdokumentasjon i desember 2022, dvs. innen fristen for ny vurdering. Under følger en oppsummering av hovedfunnene fra den pivotale kliniske studien ADMIRAL som forelå på tidspunktet for Legemiddelverkets opprinnelige metodevurdering, med de viktigste antagelsene som ble gjort mht. fremskriving av totaloverlevelse. Nyere studieresultater basert på median 37,1 måneders oppfølging presenteres, inkludert en vurdering av hvordan resultatene vil påvirke Legemiddelverkets hovedanalyse fra 2021.

Det er publisert resultater fra ADMIRAL studien basert på det siste datakuttet med to års lengre oppfølgingstid. Forfatterne av publikasjonen oppgir at hensikten med en oppdatert analyse var å se på langsiktig effekt av gilteritinib, i tillegg til å karakterisere pasientene i gilteritinibarmen som fortsatt var i live og uten tilbakefall > 2 år, samt å evaluere forekomsten av bivirkninger spesielt knyttet til fortsatt behandling med gilteritinib utover 1 år.

Basert på resultater fra siste datakutt (20.09.2020) ble det i ITT populasjonen rapportert 203 (203/247) og 97 (97/124) dødsfall i hhv gilteritinibarmen og kjemoterapiarmen.

Transplantasjonsrate:

Andelen som hadde gjennomgått påfølgende stamcelletransplantasjon var økt med en pasient til totalt 64/247 (25,9%) i gilteritinibarmen og var uendret (15,3%, 19/124) i kjemoterapiarmen. Blant pasienter i gilteritinibarmen som fikk HSCT-post randomisering fortsatte hovedandelen med gilteritinib også etter transplantasjon (40/64, 62,5%). Median varighet av behandling med gilteritinib for disse pasientene var 9,7 måneder (Inter Quartile Range (IQR), 1,69-28,3 måneder).

Totalt var 49 av 247 pasienter i gilteritinib armen i live > 2 år og av disse var 26 pasienter i live uten tilbakefall, hvorav 18 pasienter gjennomgikk HSCT under studien og 16 restartet behandling med gilteritinib etter stamcelletransplantasjon.

Blant pasienter i gilteritinib armen som var i live > 2 år uten tilbakefall var en stor andel < 65 år ved inklusjon i studien (84,6% n= 22 av 26), preselektert (før randomisering) for høyintensiv kjemoterapi (76,9%; n=20 av 26) og hadde ikke tidligere fått behandling med midostaurin eller sorafenib (96,1%; n= 25 av 26).

Sikkerhet:

Artikkelforfatterne oppgir at det ikke var noen nye vesentlige sikkerhetssignaler knyttet til behandling med gilteritinib som dukket opp i løpet av det andre behandlingsåret; Det gjenstår imidlertid en liten risiko for sent oppståtte hjertehendelser, leverdysfunksjon og GI-hendelser. Sammenlignet med første året med behandling med gilteritinib falt den totale forekomsten av bivirkninger (andel pasienter på behandling med gilteritinib med rapporterte bivirkninger) i løpet av det andre behandlingsåret.

DMP har ikke etterspurt noen fullstendig oversikt over oppdaterte sikkerhetsdata. Xospata fikk fornyet MT i juni 2024 og det er ingen vesentlige endringer i sikkerhetsinformasjonen i den oppdaterte preparatomtalen for Xospata.

DMPs vurdering av nye data og betydning for tidligere metodevurdering

DMP mener at de oppdaterte resultatene for totaloverlevelse støtter opp under de tidligere resultatene. Med lengre oppfølgingstid sees en tydeligere separasjon i KM kurvene i de to behandlingsarmene også etter 2 år, og resultatene støtter tidligere antagelser om at behandling med gilteritinib ved FLT3 mutert R/R AML gir en overlevelsesevinst som opprettholdes over tid for noen pasienter.

De oppdaterte resultatene er i samsvar med fremskrivningene i Legemiddelverkets hovedanalyse i den opprinnelige metodevurderingen. De estimerte overlevelsesevinstene etter 3 år basert på Legemiddelverkets fremskrivning var hhv. 15% i gilteritinib armen og 9% i kjemoterapiarmen, noe som sammenfaller godt med de oppdaterte KM kurvene i ADMIRAL studien.

I DMP's analyse ble det antatt at pasienter som fikk HSCT og fortsatt var i live etter 2 år uten tilbakefall i studien var langtidsoverlevende/«kurert», men at de hadde en noe høyere bakgrunns mortalitet (et standardisert dødelighetsforhold (SMR) på 1,3) sammenliknet med generell aldersjustert befolkning. En utflating på overlevelseskurven for disse pasientene mellom 2 og 3 år og en antatt «kurasjon» etter den tid, støttes av nyere oppfølgingsdata. Legemiddelverkets fremskrivning medførte en liten reduksjon i overlevelse også utover 3 år i begge behandlingsarmer med en forskjell i overlevelse mellom armene som «stabiliserer» seg på ca. 5%. Oppdaterte studiedata med en sammenlikning av forskjeller i OS på tvers av armene utover 3 år vurderes fortsatt som usikkert, siden det er få pasienter igjen under oppfølging i begge armer og fordi oppfølgingsdata ikke har blitt samlet inn like systematisk for alle pasienter i komparatorarmen. DMP vurderer at nye oppfølgingsdata styrker resultatene og antagelsene i hovedanalyse i den opprinnelige metodevurderingen og at det ikke er noe grunnlag for å justere fremskrivningene av totaloverlevelse.

Betydningen av stamcelletransplantasjon og påfølgende vedlikeholdsbehandling med gilteritinib

Andel pasienter som fikk transplantasjon ble rapportert å være tilsvarende som ved forrige datakutt; 25,9 % gjennomgikk transplantasjon i gilteritinib armen og 15,9 % i kjemoterapiarmen. Ved tidligere dialog med medisinske fageksperter kommenterte de at generelt blir transplantasjon regnet som eneste potensielle kurative behandling for R/R AML og at sannsynligheten for langtidsoverlevelse/kurasjon uten transplantasjon må ansees som minimal. Gevinsten i langtidsoverlevelse av gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi drives i hovedsak av at noen flere pasienter oppnår en initiell behandlingsrespons med gilteritinib som gjør at de kan gjennomføre allogen stamcelletransplantasjon (HSCT).

Betydningen av å fortsette med gilteritinib som vedlikeholdsbehandling etter gjennomført stamcelletransplantasjon ble ikke belyst i den opprinnelige metodevurderingen. Hovedandelen

av pasienter i gilteritinibarmen som fikk HSCT-post randomisering fortsatte behandlingen etter transplantasjon (40/63, 63 %), men begrensninger i studiedesignet gjorde det vanskelig å vurdere hvor stor del av den totale overlevelsesevinsten som eventuelt skyldes behandling med gilteritinib etter transplantasjon. De oppdaterte resultatene gir ikke noe ytterligere grunnlag for å tallfeste påvirkningen HSCT eller vedlikeholdsbehandling med gilteritinib etter HSCT har på den totale overlevelsen, og dermed ikke grunnlag for å endre antagelser i den opprinnelige hovedanalysen. Basert på de nye oppfølgingsdataene er det imidlertid gjort en beskrivelse av pasientene i gilteritinibarmen som var i live > 2 år uten tilbakefall (26 av totalt 247). Det trekkes frem at en stor andel var < 65 år ved inklusjon i studien og at de var preselektert for å kunne tåle høyintensiv kjemoterapi. Blant disse 26 pasientene gjennomgikk de fleste HSCT i studieperioden (18 pasienter) etter at de initielt hadde fått god effekt av gilteritinib. Det oppgis at 16 av de 18 som gjennomførte HSCT restartet behandling med gilteritinib etter transplantasjon.

Det oppgis ikke noen nye resultater mht. behandlingsvarighet med gilteritinib i studien annet enn for pasienter som gjennomgikk HSCT og restartet gilteritinib.

Helseøkonomi

Pristilbud

Astellas har 20.09.2024 etter prisforhandlinger tilbudt en legemiddelpri som resulterer i en årskostnad på [REDACTED] NOK med RHF AUP og 2 928398 NOK med maksimal AUP. Årskostnaden er beregnet med en daglig dosering på 120 mg gilteritinib, i henhold til SPC. Månedskostnaden for Xospata er [REDACTED] NOK RHF-AUP

Kostnadseffektivitet

DMP har i den opprinnelige metodevurderingen beregnet kostnad per QALY (IKER) for gilteritinib sammenlignet med kjemoterapi som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 892 323 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 15.02.2021 uten mva.	

I den oppdaterte vurderingen fra DMP er det ikke beregnet ny IKER. DMP konkluderer imidlertid med at: «Nye oppfølgingsdata styrker resultatene i hovedanalysen i den opprinnelige metodevurderingen.» På bakgrunn av konklusjonene i den oppdaterte vurderingen kan det antas at resultatene i den opprinnelige metodevurderingen fra 2021 fortsatt er relevante som beslutningsgrunnlag. I den opprinnelige metodevurderingen ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) for den aktuelle pasientpopulasjonen på ca. 19 QALY.

Budsjettkonsekvenser

I den opprinnelige metodevurderingen ble følgende budsjettkonsekvenser beregnet:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	24 millioner NOK
Avtalepris mottatt 15.02.2021 inkl. mva.	

Ifølge salgstall fra Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk er det de siste 12 månedene (t.o.m. september 2024) solgt gilteritinib for ca [REDACTED] NOK RHF-AUP fra norske apotek. DMP skriver i metodevurderingsrapporten at en del pasienter i Norge har vært inkludert i den

kliniske studien HOVON 156, og at dette forbruket ikke er fanget opp av salgsstatistikken, og at det derfor er sannsynlig at omsetningen er underestimert.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med gilteritinib blir besluttet videreført av Beslutningsforum 18.11.2024, kan dette tre i kraft fra dette tidspunktet.

Informasjon om refusjon i andre land

- Sverige: [Innført med begrensning](#), mars 2021:
«Xospata (gilteritinib) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention från och med den 1 mars 2021. Begränsningen innebär att Xospata endast subventioneras för patienter som fått blodcancersjukdomen tillbaka eller som inte svarat adekvat på behandling med cellgifter».
- Danmark: [Innført med begrensning](#), mai 2022:
«Medicinrådet anbefaler gilteritinib til patienter med akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation, som har tilbagefald eller ikke har effekt af deres hidtidige behandling (relaps/refraktær sygdom). Anbefalingen gælder kun patienter, som kan være egnede til at gennemgå en stamcelletransplantation efter behandling med gilteritinib».
- Skottland (SMC): [Innført](#), september 2020:
«gilteritinib (Xospata) is accepted for use within NHSScotland».
- England (NICE/NHS): [Innført med begrensning](#), august 2020:
«1.1 Gilteritinib monotherapy is recommended as an option for treating relapsed or refractory FLT3-mutation-positive acute myeloid leukaemia (AML) in adults only if the company provides gilteritinib according to the commercial arrangement. 1.2 Gilteritinib should not be given as maintenance therapy after a haematopoietic stem cell transplant».

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) som monoterapi til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon - oppdatert vurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Leverandør levert oppdatert dokumentasjonspakke	Desember 2022
DMP ferdigstilt oppdatert metodevurdering	26.09.2024
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHF-ene til beslutning	14.10.2024
Beslutning i Beslutningsforum	18.11.2024

Sykehusinnkjøp sin logg

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	12.09.2024	Endelig rapport mottatt 27.09.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	16.09.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.09.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.10.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	27 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 16 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.	

Notat

Til:

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

Kopi: Sekretariat for Nye metoder**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 8. oktober 2024

ID2019_095: Gilteritinib (Xospata) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon – revurdering

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport fra Direktoratet for medisinske produkter (DMP) datert 02.11.2020 samt oppdatert vurdering av DMP datert 26.09.2024. Den opprinnelige metodevurderingen fra 2020 inneholder en kostnad-per-QALY analyse der behandling med gilteritinib sammenlignes med kjemoterapi. Det vises også til godkjent SPC for Xospata, og tidligere prisnotat fra Sykehusinnkjøp datert 19.02.2021.

Godkjent indikasjon:

Xospata er indisert som monoterapi for behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.

Beslutningsforum har tidligere fattet en betinget beslutning i denne saken:

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (26.04.2021)

- *Det er usikkerhet om langtidseffekt av behandling med Gilteritinib (Xospata) ved FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML) og det fattes derfor en betinget beslutning.*
- *Gilteritinib (Xospata) innføres til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).*
- *Det skal gjøres en ny vurdering etter senest to år. Legemiddelfirmaet må levere en oppsummering av langtidsdata og ytterligere data som er samlet inn som grunnlag for en ny vurdering i Beslutningsforum for nye metoder.*
- *Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.*
- *Legemiddelet kan tas i bruk fra 01.06.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.*



Gilteritinib ble innført i spesialisthelsetjenesten med en betingelse om at det skulle gjøres en revurdering av saken etter to år. DMP har nå gjort en revurdering av saken basert på oppdatert dokumentasjon innsendt av Astellas.

Pristilbud

Astellas har 20.09.2024 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
082309	Xospata, tablett 40mg, 84 stk	224644,20 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [redacted] med tilbudt RHF-AUP og 2 928 398 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med en daglig dosering på 120 mg gilteritinib, i henhold til SPC. Månedskostnaden for Xospata er [redacted] NOK RHF-AUP.

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2019_095):

Prisnotat	Datert	Månedskostnad RHF-AUP inkl. mva.	Årskostnad RHF-AUP inkl. mva.
1	19.02.2021		
2 (dette)	08.10.2024		

Kostnadseffektivitet

DMP har i den opprinnelige metodevurderingen beregnet kostnad per QALY (IKER) for gilteritinib sammenlignet med kjemoterapi som vist under.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 892 323 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 15.02.2021 uten mva.	

I den oppdaterte vurderingen fra DMP er det ikke beregnet ny IKER. DMP konkluderer imidlertid med at: «Nye oppfølgingsdata styrker resultatene i hovedanalysen i den opprinnelige metodevurderingen.» På bakgrunn av konklusjonene i den oppdaterte vurderingen kan det antas at resultatene i den opprinnelige metodevurderingen fra 2021 fortsatt er relevante som beslutningsgrunnlag. I den opprinnelige metodevurderingen ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) for den aktuelle pasientpopulasjonen på ca. 19 QALY.



2407 Onkologi

Xospata (gilteritinib) er omfattet av onkologianskaffelsen. Spesialistgruppen tilknyttet 2407 anbudet har gjort følgende vurdering: «Kvizartinib, midostaurin og gilteritinib vil bli sammenlignet ved overlappende indikasjoner til AML.»¹

I onkologianbefalingene er følgende legemiddelkostnader beregnet:

Monoterapi

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned
Førstevalg	gilteritinib (Xospata)*	

* Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:

- Behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML)

Kombinasjon med kjemoterapi

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned
Førstevalg	midostaurin (Rydapt)*	

* Er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:

- Behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML).

Budsjettkonsekvenser

I den opprinnelige metodevurderingen ble følgende budsjettkonsekvenser beregnet:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	24 millioner NOK
Avtalepris mottatt 15.02.2021 inkl. mva.	

I den oppdaterte metodevurderingen skriver DMP følgende: «Forbruket av gilteritinib i Norge har vært begrenset siden legemiddelet ble innført i 2021 med en omsetning per 8. august 2024 på ca.10 millioner NOK basert på maks AUP inkl. mva.» DMP skriver imidlertid også at en del pasienter i Norge har vært inkludert i den kliniske studien HOVON 156. Dette forbruket er ikke fanget opp av salgsstatistikk fra Farmalogg, og har derfor sannsynligvis bidratt til at omsetningen er underestimert.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom behandling med gilteritinib blir besluttet videreført av Beslutningsforum 21.10.2024, kan det tre i kraft fra dette tidspunktet.

Informasjon om refusjon av gilteritinib (Xospata) i andre land

Sverige: Innført med begrensning, mars 2021.

«Xospata (gilteritinib) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention från och med den 1 mars 2021. Begränsningen innebär att Xospata endast subventioneras för patienter som fått blodcancersjukdomen tillbaka eller som inte svarat adekvat på behandling med cellgifter.»

Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-02-26-xospata-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=xospata>

¹ Behandling med kvizartinib er foreløpig ikke innført spesialisthelsetjenesten.



Danmark: Innført med begrensning, mai 2022

«Medicinerådet anbefaler gilteritinib til pasienter med akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation, som har tilbakefall eller ikke har effekt av deres tidligere behandling (relaps/refraktær sykdom). Anbefalingen gjelder kun pasienter, som kan være egnede til at gjennomgå en stamcelletransplantasjon etter behandling med gilteritinib.»

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/g/gilteritinib-xospata-akut-myeloid-leukaemi-aml-med-flt3m-rr>

Skottland (SMC): Innført, september 2020.

«gilteritinib (Xospata) is accepted for use within NHSScotland.»

Lenke: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/gilteritinib-xospata-full-smc2252/>

England (NICE/NHS): Innført med begrensning, august 2020.

«1.1 Gilteritinib monotherapy is recommended as an option for treating relapsed or refractory FLT3-mutation-positive acute myeloid leukaemia (AML) in adults only if the company provides gilteritinib according to the commercial arrangement. 1.2 Gilteritinib should not be given as maintenance therapy after a haematopoietic stem cell transplant.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta642>

Oppsummering

Gilteritinib ble innført i april 2021 med en betingelse om saken skulle revurderes etter 2 år, når oppdaterte effektdata var tilgjengelig. Dette på grunn av usikkerhet rundt langtidseffekten av behandlingen. DMP har revurdert saken etter på bakgrunn av oppdatert dokumentasjon innsendt av Astellas. DMP konkluderte med at nye oppfølgingsdata styrket resultatene i hovedanalysen til DMP i den opprinnelige metodevurderingen. I den opprinnelige metodevurderingen ble kostnad per QALY beregnet [REDACTED] RHF-AUP, og APT ble anslått til ca. 19 QALY.

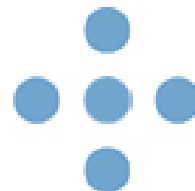
Dersom behandling med gilteritinib blir besluttet videreført av Beslutningsforum 21.10.2024, kan det tre i kraft fra dette tidspunktet.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra DMP	12.09.2024	Endelig rapport mottatt 27.09.2024
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	16.09.2024	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	20.09.2024	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	08.10.2024	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	27 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 16 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 11 dager.	



Møtedato: 18.11 2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 141- 2024

Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 21. oktober 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: ID2023_029, ID2023_045, ID2019_036 og ID2018_007 hvor legemiddelfirmaene ikke har levert dokumentasjon eller fagmiljøet sagt at dette er en behandling de ikke ønsker å benytte (Sak 134-2024 i Interregionalt fagdirektørmøte).

- Fagdirektørmøte tar til orientering at følgende oppdrag er avbestilt av Bestillerforum:
 - A. ID2022_029: Pegzilarginase (Loargys) til behandlingen av arginase 1-mangel (ARG1-D), også kjent som hyperargininemi, hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre.
 - B. ID2023_045: Cabotegravir (Apretude) i kombinasjon med tiltak for sikker sex som preeksponeringsprofylakse (PrEP) for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom med høy risiko, som veier minst 35 kg.
 - C. ID2019_036: Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaxsel og karboplatin, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC som ikke har EGRF-mutant eller ALK-positiv NSCLC.
 - D. ID2018_007 Daratumumab (Darzalex), bortezomib og melfalan i kombinasjon med prednison til behandling av nylig diagnostisert benmargskreft (myelomatose) hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon.
- 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, 18.11. 2024

Terje Rootwelt
administrerende direktør

Saksfremlegg til interregionalt fagdirektørmøte

Til:	Interregionalt fagdirektørmøte
Fra:	Fagdirektør i Helse Sør-Øst RHF
Dato:	08.10.2024
Saksbehandler:	Ellen Nilsen, Sekretariatet for Nye metoder

Type sak (sett kryss)					
Utkvittering/avklaringssak:		Utsendt til informasjon:		Styringsgruppemøte:	
Temasak:		Unntatt offentlighet: (hvis ja, angi §)			

Prosess (saksnr og dato)	
Tidligere behandlet i interregionalt fagdirektørmøte:	

Sak 134-2024

Avbestilling av oppdrag gitt i Nye metoder

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om metodevurdering på fire metoder som gjelder følgende ID-nummer i Nye metoder: ID2023_029, ID2023_045, ID2019_036 og ID2018_007.

- A. Til tre oppdrag (ID2023_029, ID2023_045, ID2019_036) 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 23. september 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.

- B. For oppdraget (ID2018_007) har fagmiljøet sagt at dette er en behandling de ikke ønsker å benytte. Saken sendes derfor til de regionale helseforetakene som forbereder saken for beslutning.

Bakgrunn for saken

Som grunnlag for myndighet til å beslutte denne saken vises det til følgende beslutning i Beslutningsforum den 30. mars 2020, i sak 032-2020: «*Beslutningsforum for nye metoder gir de regionale fagdirektørene i fellesskap fullmakt til å ta beslutning i de sakene fra Bestillerforum, der det ikke kan framskaffes tilstrekkelig dokumentasjon for videre saksbehandling til Beslutningsforum for nye metoder. Dette gjelder også der produktet ikke skal markedsføres i Norge. Beslutningene skal refereres i Beslutningsforum for nye metoders møte.*»

Saksfremstilling

Bestillerforum for nye metoder har gitt oppdrag om metodevurdering på følgende metoder:

1. **Oppdrag ID2023_029.** En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for pegzilarginase (Loargys) til behandlingen av arginase 1-mangel (ARG1-D), også kjent som hyperargininemi, hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 20.03.2023. Metodenavn presisert 20.08.2024.
2. **Oppdrag ID2023_045.** En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for cabotegravir (Apretude) i kombinasjon med tiltak for sikker sex som preeksponeringsprofylakse (PrEP) for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom med høy risiko, som veier minst 35 kg. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 24.04.2023. Metodenavn presisert 20.08.2024.
3. **Oppdrag ID2019_036.** Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaxsel og karboplatin, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC som ikke har EGRF-mutant eller ALK-positiv NSCLC. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 19.04.2019. Metodenavn presisert 03.09.2024.
4. **Oppdrag ID2018_007** Daratumumab (Darzalex), bortezomib og melfalan i kombinasjon med prednison til behandling av nylig diagnostisert benmargskreft (myelomase) hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon. Oppdraget ble gitt av Bestillerforum 09.03.2018.

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_029: Pegzilarginase (Loargys) til behandlingen av arginase 1-mangel (ARG1-D), også kjent som hyperargininemi, hos voksne, ungdom og barn i alderen 2 år og eldre.
- B. ID2023_045: Cabotegravir (Apretude) i kombinasjon med tiltak for sikker sex som preeksponeringsprofylakse (PrEP) for å redusere risikoen for seksuelt overført hiv-1-infeksjon hos voksne og ungdom med høy risiko, som veier minst 35 kg.
- C. ID2019_036: Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaxel og karboplatin, til førstelinjehandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-plateepitel NSCLC som ikke har EGRF-mutant eller ALK-positiv NSCLC.
- D. ID2018_007 Daratumumab (Darzalex), bortezomib og melfalan i kombinasjon med prednison til behandling av nylig diagnostisert benmargskreft (myelomatose) hos pasienter som ikke kan motta autolog stamcelletransplantasjon.

- E. Legemidlene skal ikke benyttes til de aktuelle indikasjonene
- F. Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder

Vedlegg:

1. Notat av 10.09.2024 fra Direktoratet for medisinske produkter og Sekretariatet for nye metoder (Saksnummer 134-24).



Møtedato: 18.11.2024

Vår ref.:
24/00004

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

Sak 142 - 2024 Eventuelt