

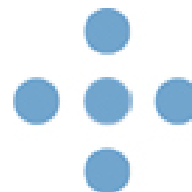
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 22. oktober 2018

Kl.: 09.30 – ca. kl 11.00

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen



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

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Camilla Hjelm, Statens Legemiddelverk
Gunn Fredriksen, seniorrådgiver
Hanne Sterten, kommunikasjonsrådgiver

Deres ref.

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. oktober 2018 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

**Mandag 22. oktober 2018 klokka 09:30
På Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

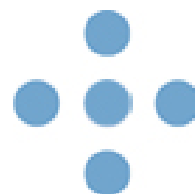
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlige.

Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Mette Nilstad på tlf. 917 18 308.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Sak 115-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 22. oktober 2018:

Saksnr.	Sakstittel
Sak 115-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 116-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 24. september 2018
Sak 117-2018	Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster
Sak 118-2018	Bruk av lystgass til bruk under behandling av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer
Sak 119-2018	EXOGEN™ ved behandling av nonunion frakturer
Sak 120-2018	Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom – ny vurdering
Sak 121-2018	Tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs kolitt
Sak 122-2018	Dolutegravir og rilpivirin (Juluca®) til behandling av hiv-infeksjon
Sak 123-2018	Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi – som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon
Sak 124-2018	Okrelizumab (Okrevus®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose
Sak 125-2018	Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose
Sak 126-2018	Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) -oppfølging av beslutning i sak 19-2018 <i>Saksdokumentene ettersendes</i>
Sak 127-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23.1</i>
Sak 128-2018	Eventuelt

Stjørdal, 15. oktober 2018

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 116-2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. september 2018

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 24. september 2018 til godkjenning.

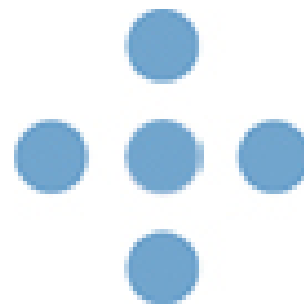
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. september 2018 godkjennes.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 24. september 2018.



Protokoll - godkjent

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad/ 917 18 308

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	24. september 2018 klokka 09.30
Møtested:	Grev Wedels plass 5 – Oslo

Tilstede

Navn:	
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
<i>Observatør:</i>	
Linn Merethe Hefte Bæra	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
<i>Sekretariatet:</i>	
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Gunn Fredriksen	Seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik A. Sandbu	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	Statens Legemiddelverk
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Randi Spørck	Seksjonsleder, Helse Nord RHF

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, Helsedirektør (observatør)

Sak 102-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Saksnr.	Sakstittel
Sak 102-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 103-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 27. august 2018
Sak 104-2018	Benralizumab (Fasenra®) til behandling av alvorlig eosinofil astma - ny vurdering
Sak 105-2018	Iksekizumab (Taltz®) til behandling av plakkpsoriasis
Sak 106-2018	Lenalidomid (Revlimid®) som kombinasjonsbehandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt.
Sak 107-2018	Darvadstrocel (Alofisel®) til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom
Sak 108-2018	Methoxyflurane (Penthrox®) ved 2.- eller 3.-linjebehandling av akutt (moderat til alvorlig) smerte
Sak 109-2018	Biktegravir/emtricitabin/tenofovirafenamid (Biktarvy®) til behandling av hiv-infeksjon
Sak 110-2018	Dupilumab (dupixent ®) ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år
Sak 111-2018	Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter behandling med kjemoterapi
Sak 112-2018	Vurdering av medikamenter uten markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. off.loven § 23.1</i>
Sak 113-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23.1</i>
Sak 114-2018	Eventuelt

Beslutning:

Innkalling og sakslisten godkjennes.

Sak 103-2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 27. august 2018

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 27. august 2018 godkjennes.

Sak 104-2018 Benralizumab (Fasenra®) til behandling av alvorlig eosinofil astma - ny vurdering (ID2018_011)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Benralizumab (Fasenra®)* kan kun nyttes til behandling av alvorlig eosinofil astma fram til det gjennomføres et anbud. Medikamentet skal forskrives av spesialist i lungesykdommer. Følgende kriterier skal nyttes:
 - a) Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 400 celler per mikroliter.
 - b) Minimum to astmaforverrelser innenfor foregående år som krevde bruk av orale kortikosteroider i tre dager eller mer. Alternativt kun en forverrelse, men denne må da være med innleggelse i sykehus.
 - c) Adekvat vedlikeholds-/grunnbehandling i forhold til de norske behandlingsretningslinjene. Pasientene skal behandles etter GINA klassene 4 eller 5 og da fremdeles ikke være kontrollerbar.
 - d) God etterlevelse og inhalasjonsteknikk i grunnbehandling er en forutsetning.

I tillegg gis følgende føringer for oppfølging:

- e) Evaluering av effekt og eventuelt fortsettelse eller avbrudd i behandlingen skal foretas halvårlig.
2. Beslutningsforum vil gjøre en ny vurdering for *benralizumab (Fasenra®)* og tilsvarende legemidler når anbud er gjennomført.

Sak 105-2018 Iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis (ID2015_055)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Iksekizumab (Taltz®) innføres ikke til behandling av plakkpsoriasis.
2. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudet skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 106-2018 Lenalidomid (Revlimid®) som kombinasjonsbehandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt (ID2017_050)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Standardbehandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt, er kombinasjonsregimet bortezomib/melfalan/prednisolon.

Lenalidomid (Revlimid®) i kombinasjon med deksametason (Rd18) innføres kun til behandling av den aktuelle myelomatoseindikasjonen dersom pasienten ikke kan få standardbehandling med kombinasjonsregimet med bortezomib/melfalan/prednisolon.

Sak 107-2018 Darvadstrocel (Alofisel®) til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom (ID2016_068)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m.m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Darvadstrocel (Alofisel®) innføres ikke til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom.

Sak 108-2018 Methoxyflurane (Penthrox®) ved 2.- eller 3.-linjebehandling av akutt (moderat til alvorlig) smerte (ID2017_074)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Methoxyflurane (Penthrox) innføres ikke til 2.- eller 3.-linjebehandling av akutt (moderat til alvorlig) smerte.

Sak 109-2018 Biktegravir/emtricitabin/tenofoviralfenamid (Biktarvy®) til behandling av hiv-infeksjon (ID2017_118)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Entablettformuleringen med biktegravir/emtricitabin/ tenofoviralfenamid (Biktarvy®) innføres ikke som kombinasjonsbehandling av HIV.
2. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudet skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder.

Sak 110-2018 Dupilumab (Dupixent®) ved alvorlig atopisk dermatitt hos voksne over 18 år (ID2017_055)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Dupilumab (Dupixent®) innføres ikke til behandling av alvorlig atopisk dermatitt.

Sak 111-2018 Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter behandling med kjemoterapi (ID2016_083)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Dabrafenib (Tafinlar®) innføres ikke til kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter behandling med kjemoterapi.

Sak 112-2018 Vurdering av medikamenter uten markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon

Beslutning:

Det er reell kunnskap om medikamentet, slik det fremkommer i vitenskapelige studier og registerdata av god kvalitet, som skal tillegges størst vekt når det avgjøres om et medikament uten markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon skal kunne brukes. Konsekvensene av bruk utenfor godkjent indikasjon må vurderes, men er i seg selv intet absolutt hinder for bruken.

Sak 113-2018 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 12. september 2018 tas til orientering.

Sak 114-2018 Eventuelt

A. Intensjonsavtale mellom Norge og Danmark om felles forhandlinger om legemiddelpriser

Administrerende direktør Stig A. Slørdahl orienterte om inngått intensjonsavtale mellom Danmark og Norge om felles forhandlinger om legemiddelpriser.

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tok informasjonen til orientering.

Gardermoen, 22. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 117-2018 Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster (ID2013_16)

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster kan gjøres i spesialisthelsetjenesten i tråd med gjeldende vilkår.
2. Den presise bruken bør reguleres i nasjonale retningslinjer.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772Sted/dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

2013_16 Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at:

1. Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster kan gjøres i spesialisthelsetjenesten i tråd med gjeldende vilkår.
2. Den presise bruken bør reguleres i nasjonale retningslinjer.

Bakgrunn

Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag å utføre en metodevurdering av Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster hos gravide med økt risiko for alvorlige, arvelige kjønnsbundne sykdommer (X-bundne recessive sykdommer). Folkehelseinstituttet (FHI) ferdigstilte i desember 2016 denne metodevurderingen (se vedlegg/link 1). Fosterdiagnostiske undersøkelser skal etter bioteknologiloven § 4-2 godkjennes av departementet. Som kjent er denne myndigheten delegert til Helse- og omsorgsdepartementet, jf. delegasjonsvedtak 18. mars 2010. Etter en grundig vurdering valgte Helse- og omsorgsdepartementet 19. april 2017 å trekke tilbake delegasjonen til direktoratet i den konkrete vurderingen av om NIPT skal godkjennes som fosterdiagnostisk metode når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret. Departementet viste til at vurderingen reiser spørsmål av særlig prinsipiell og politisk karakter. Departementet ba i den forbindelse om Helse- og omsorgsdepartementets tilrådning i saken. Departementet mottok direktoratets tilrådning 5. desember 2017 (vedlegg 2).

Helse- og omsorgsdepartementet har i etterkant gjort en helhetlig vurdering og godkjente i april 2018 NIPT for å bestemme fosterets kjønn som fosterdiagnostisk metode til bruk når

det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret etter bioteknologiloven § 4-2 (vedlegg 3). Vurderingen viste til helsefaglige, juridiske og etiske aspekt ved metoden. Metoden ble godkjent innenfor gjeldende vilkår for fosterdiagnostikk som alternativ til morkakeprøve/fostervannsprøve. Formålet med godkjenningen var å redusere behovet for morkake-/fostervannsprøver og dermed redusere risikoen for spontanaborter som disse prøvene representerer.

NIPT: NIPT kan også brukes for andre formål. NIPT er tidligere godkjent for testing av trisomi 21, 18, 13 og for genetisk analyse av Rhesus-D-typing når den gravide er Rhesus-D-negativ.

Etter bioteknologiloven § 4-1 omfatter fosterdiagnostikk undersøkelser av føtale celler, foster eller en gravid kvinne der formålet er å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper, eller å påvise eller utelukke utviklingsavvik hos fosteret. Fosterdiagnostikk er i hovedsak forbeholdt gravide som har økt risiko for å få barn med alvorlig, arvelig sykdom eller utviklingsavvik.

Vilkårene for fosterdiagnostikk er ikke lovregulert, men følger av retningslinjer. Tilbudet kan gis til:

- Gravide som vil være 38 år eller eldre ved termin.
- Gravide, i de tilfeller der:
 - kvinnen selv eller hennes partner tidligere har fått barn eller foster med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik
 - det er økt risiko for alvorlig sykdom hos fosteret og tilstanden kan påvises
 - kvinnen bruker medisiner som kan skade fosteret.
- Gravide som har fått påvist tegn til utviklingsavvik hos fosteret ved en ultralydundersøkelse.
- I spesielle tilfeller, gravide i en vanskelig livssituasjon som mener at de ikke vil klare den ekstra belastning et sykt eller funksjonshemmet barn kan medføre.

NIPT for å bestemme kjønn: NIPT for å bestemme kjønn er først og fremst aktuelt som fosterdiagnostisk metode når den gravide har høy sannsynlighet for å få et barn med alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom. De fleste kjønnsbundne sykdommer er recessive og bundet til X-kromosomet. Sykdommene vil derfor vise seg kun hos gutter/menn. Hvis den gravide er bærer av X-bundet recessiv sykdom er det 50 % sannsynlighet for at sønnene blir syke og 50 % sannsynlighet for at døtre er friske bærere av sykdommen. Kjønnsbundne sykdommer er for eksempel Duchenne muskeldystrofi og blødersykdom.

I dag tilbys denne gruppen gravide målrettet genetisk analyse av morkakeprøve etter uke 10 eller fostervannsprøve etter uke 15. Morkakeprøve og fostervannsprøve er invasive undersøkelser, og det er en risiko for prosedyrerelatert spontanabort etter inngrepet. Risiko er 0,5 – 1%. NIPT er en test som kan brukes for å identifisere fosterets kjønn i graviditeter med økt risiko for X-bundet recessiv sykdom. Diagnostisk nøyaktighet av NIPT for kjønnsbestemmelse av fosteret er svært høy. Prøvetaking fra og med 7. svangerskapsuke,

når det er tilstrekkelig mengde av fosterets cfDNA i morens blod, gir sikrere resultat enn prøvetaking før uke 7.

Fosterdiagnostikk må ikke forveksles med undersøkelser i den ordinære svangerskapsomsorgen, som for eksempel rutinemessig ultralyd i uke 17-19, hvor formålet blant annet er å undersøke faktorer som har betydning for svangerskapets og fosterets utvikling.

Metodevurderingen: FHI konkluderte med at implementering av NIPT vil potensielt kunne redusere 42 % av invasive tester som foretas hos denne gruppen gravide, ved at kun gravide kvinner som bærer guttefostre vil bli henvist til invasiv testing.

Den totale årlige merkostnaden for helsetjenesten ved å innføre NIPT for påvisning av fosterets kjønn, anslår FHI til 197 000 kroner. Det er usikkerhet rundt prisen til NIPT, og resultatene bør tolkes med forsiktighet. Usikkerheten skyldes blant annet kostnader i form av opplæring, etablering av prosedyre og økt bemanning, samt en mulig akkreditering av analysen (48). Kostnadene ved å sende prøvene til kommersielle aktører i utlandet skiller seg ikke vesentlig fra «in-house» estimatet.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i godkjenningen fra HOD, tilrådningsen fra HDIR og metodevurderingen utført av FHI. Spesialisthelsetjenesten bør følge opp HODs godkjenning og sørge for at Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster kan gjøres i tråd med gjeldende vilkår.

Vedlegg og link:

1. Link til [Fullstendig metodevurdering](#) (Folkehelseinstituttet, desember 2016).
2. Helsedirektoratets tilrådning NIPT for kjønnsbestemmelse av foster, desember 2017
3. Godkjenning av HOD for NIPT for kjønnsbestemmelse av foster, april 2018
4. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye Metoder

Helse- og omsorgsdepartementet
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Deres ref.: 16/3775
Vår ref.: 16/40873-6
Saksbehandler: Anne Forus
Dato: 05.12.2017

HelseDirektoratets tilrådning - Bruk av NIPT for undersøkelse av alvorlig arvelig kjønnsbundet sykdom

HelseDirektoratet viser til departementets brev datert 19. april 2017. Departementet finner det hensiktsmessig selv å behandle spørsmål om godkjenning for bruk av NIPT/NIPD ved alvorlig kjønnsbundet sykdom og alvorlig monogen sykdom. Departementet ber samtidig om HelseDirektoratets tilrådning i spørsmål om NIPT/NIPD skal godkjennes for disse formålene.

HelseDirektoratet gir her tilrådning om bruk av NIPT for å bestemme fosterets kjønn når det er risiko for alvorlig arvelig kjønnsbundet sykdom. I vedlegget til dette brevet gjør vi nærmere rede for prosess og grunnlag for tilrådingen. Tilrådning om bruk av NIPD ved alvorlig, arvelig monogen sykdom kommer i et eget brev når saken har vært framlagt for Bioteknologirådet.

HelseDirektoratets vurdering og tilrådning

Dagens tilbud: Ved risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret får den gravide tilbud om målrettet genetisk analyse av morkakeprøve etter uke 10 eller fostervannsprøve etter uke 15. Morkakeprøve og fostervannsprøve er invasive undersøkelser, og det er en risiko for prosedyrerelatert spontanabort etter inngrepet. Risiko er 0.5 -1 %.

HelseDirektoratets tilrådning til Helse- og omsorgsdepartementet:

Direktoratet anbefaler at NIPT for å bestemme fosterets kjønn godkjennes som fosterdiagnostisk metode til bruk når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret.

Hovedargumentene for HelseDirektoratets tilrådning:

- NIPT er en test med høy spesifisitet og sensitivitet for å bestemme fosterets kjønn. Testen medfører ingen risiko for spontanabort, og er et trygt alternativ til morkakeprøve og fostervannsprøve.
- Innføring av NIPT vil redusere antall invasive prøver siden det ikke er nødvendig å gjøre oppfølgende genetisk undersøkelse når fosteret er en jente.
- Det er etisk og medisinsk problematisk ikke å gi gravide med indikasjon for fosterdiagnostikk muligheten til å velge en tryggere undersøkelsesmetode.
- Godkjenning av metoden fører ikke til endring i indikasjoner for fosterdiagnostikk. Gravide som får tilbud om fosterdiagnostikk fordi de har risiko for å få barn med alvorlig kjønnsbundet sykdom, har allerede tilbud om fosterdiagnostikk ved hjelp av morkakeprøve

HelseDirektoratet

Avdeling bioteknologi og helserett
Anne Forus, tlf.: +4724163199

Postboks 7000 St. Olavs plass, 0130 Oslo • Besøksadresse: Universitetsgata 2, Oslo • Tlf.: 810 20 050
Faks: 24 16 30 01 • Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helseDirektoratet.no

eller fostervannsprøve. Det er bare disse som kan få tilbud om NIPT for å bestemme fosterets kjønn.

Anbefalinger for bruk av metoden:

- Den gravide bør kunne velge mellom NIPT for påvisning av kjønn og morkakeprøve/fostervannsprøve for å undersøke den aktuelle genetiske tilstanden. Det må veiledes godt om forskjellen på de to løpene, bl.a. om risiko og tidsaspekt.
- Infrastruktur for prøvetaking og analyse må etableres før et eventuelt tilbud om NIPT for å bestemme kjønn gis til gruppen gravide med indikasjon. Det kan være aktuelt å få analyser utført ved ett utenlandsk laboratorium inntil metoden er etablert i Norge, forutsatt at norske fagmiljøer får tilgang til data som er nødvendig for å evaluere metoden (testpositive, inkonklusive, falske testpositive etc.)
- Hvis analysetilbud skal bygges opp i Norge bør det ses i sammenheng med NIPT/D for andre indikasjoner og foregå på ett sted.
- Ultralydundersøkelse for å datere svangerskapet og avklare antall foster kan gjøres før eller i uke 10. Ultralydundersøkelsen utføres samtidig som blodprøven tas, eller i forkant. Ordningen bør kunne tilpasses lokale forhold, men en medisinskgenetisk avdeling/godkjent virksomhet må være ansvarlig for å rekvirere prøven.
- Genetisk avdeling mottar prøvesvar og formidler til pasienten. Henvisning til morkakeprøve ved fostermedisinsk avdeling hvis fosteret er en gutt.

Mer utfyllende om beslutningsgrunnlag og Helsedirektoratets anbefalinger i vedlegget.

Vennlig hilsen

Johan Georg Røstad Torgersen e.f.
direktør

Anne Louise Valle
Avdelingsdirektør

Dokumentet er godkjent elektronisk



DET KONGELIGE
HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENT

Ifølge liste

Deres ref

Vår ref

Dato

16/3775-11

april 2018

Godkjenning av bruk av Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for undersøkelse av alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom

Helse- og omsorgsdepartementet viser til Universitetssykehuset i Nord-Norges søknad 27. november 2012 til Helsedirektoratet om å godkjenne Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for påvisning av trisomi 13, 18 og 21 hos foster som fosterdiagnostisk metode. Som kjent godkjente departementet metoden for dette formål 1. mars 2017.

NIPT kan også brukes for andre formål. Kunnskapssenteret i Folkehelseinstituttet fikk i oppdrag gjennom Nye metoder ved Bestillerforum RHF å utføre en metodevurdering av Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster hos gravide med økt risiko for alvorlige, arvelige kjønnsbundne sykdommer (X-bundne recessive sykdommer). Metodevurderingen forelå i desember 2016. Helsedirektoratet gav sin tilrådning om bruk av NIPT for dette formålet 5. desember 2017.

Helse- og omsorgsdepartementet godkjenner NIPT for å bestemme fosterets kjønn som fosterdiagnostisk metode til bruk når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret etter bioteknologiloven § 4-2. Metoden godkjennes innenfor gjeldende vilkår for fosterdiagnostikk som alternativ til morkakeprøve/fostervannsprøve.

Formålet med godkjenningen er å redusere behovet for morkake-/fostervannsprøver og dermed redusere risikoen for spontanaborter som disse prøvene representerer.

Brevet sendes som informasjon til fagdirektørene i de regionale helseforetakene, til virksomheter som er godkjent for fosterdiagnostikk etter bioteknologiloven § 7-1, jf § 4-2, til Norsk gynekologisk forening og andre aktuelle instanser.

Postadresse
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo
postmottak@hod.dep.no

Kontoradresse
Teatergt. 9
www.hod.dep.no

Telefon*
22 24 90 90
Org no.
983 887 406

Avdeling
Helserettsavdelingen

Saksbehandler
Tjaarke Hopen
22 24 87 19

1 BAKGRUNN

1.1 Fosterdiagnostikk

Etter bioteknologiloven § 4-1 omfatter fosterdiagnostikk undersøkelser av føtale celler, foster eller en gravid kvinne der formålet er å få informasjon om fosterets genetiske egenskaper, eller å påvise eller utelukke utviklingsavvik hos fosteret. Fosterdiagnostikk er i hovedsak forbeholdt gravide som har økt risiko for å få barn med alvorlig, arvelig sykdom eller utviklingsavvik.

Vilkårene for fosterdiagnostikk er ikke lovregulert, men følger av retningslinjer. Tilbudet kan gis til:

- Gravide som vil være 38 år eller eldre ved termin.
- Gravide, i de tilfeller der:
 - kvinnen selv eller hennes partner tidligere har fått barn eller foster med alvorlig sykdom eller utviklingsavvik
 - det er økt risiko for alvorlig sykdom hos fosteret og tilstanden kan påvises
 - kvinnen bruker medisiner som kan skade fosteret.
- Gravide som har fått påvist tegn til utviklingsavvik hos fosteret ved en ultralydundersøkelse.
- I spesielle tilfeller, gravide i en vanskelig livssituasjon som mener at de ikke vil klare den ekstra belastning et sykt eller funksjonshemmet barn kan medføre.

NIPT for å bestemme kjønn er først og fremst aktuelt som fosterdiagnostisk metode når den gravide har høy sannsynlighet for å få et barn med alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom. De fleste kjønnsbundne sykdommer er recessive og bundet til X-kromosomet. Sykdommene vil derfor vise seg kun hos gutter/menn. Hvis den gravide er bærer av X-bundet recessiv sykdom er det 50 % sannsynlighet for at sønnene blir syke og 50 % sannsynlighet for at døtre er friske bærere av sykdommen. Kjønnsbundne sykdommer er for eksempel Duchenne muskeldystrofi og blødersykdom.

I dag tilbys denne gruppen gravide målrettet genetisk analyse av morkakeprøve etter uke 10 eller fostervannsprøve etter uke 15. Morkakeprøve og fostervannsprøve er invasive undersøkelser, og det er en risiko for prosedyrerelatert spontanabort etter inngrepet. Risiko er 0,5 – 1%.

Fosterdiagnostikk må ikke forveksles med undersøkelser i den ordinære svangerskapsomsorgen, som for eksempel rutinemessig ultralyd i uke 17-19, hvor formålet blant annet er å undersøke faktorer som har betydning for svangerskapets og fosterets utvikling. Fosterdiagnostikk er regulert i bioteknologiloven kapittel 4.

Helsedirektoratet opplyser at NIPT/NIPD (Non-Invasive Prenatal Testing/Diagnosis) som fosterdiagnostikk er en enkel og presis analyse som utføres på fritt foster DNA i den gravides

blod. Analysen kan utføres fra 9 -11 svangerskapsuke. NIPT kan bl.a. brukes til å bestemme fosterets kjønn og undersøke enkeltgensykdommer og trisomier.

Hensikten med NIPT for kjønnsbestemmelse der det er risiko for at fosteret har en alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom er å redusere bruken av invasive tester, slik at kun gravide som bærer guttefostre blir henvist til invasiv testing. Bruk av NIPT vil med andre ord kunne redusere behovet for invasive undersøkelser, og derfor statistisk sett redusere antall prosedyrerelaterte spontanaborter.

Inntil nå er det bare NIPD test for RhD-typing av fostre og NIPT for påvisning av trisomi 13, 18 og 21 som er godkjent etter bioteknologiloven.

1.2. Krav om godkjenning

Fosterdiagnostiske undersøkelser skal etter bioteknologiloven § 4-2 godkjennes av departementet. Som kjent er denne myndigheten delegert til Helsedirektoratet, jf. delegasjonsvedtak 18. mars 2010.

Etter en grundig vurdering valgte Helse- og omsorgsdepartementet 19. april 2017 å trekke tilbake delegasjonen til direktoratet i den konkrete vurderingen av om NIPT skal godkjennes som fosterdiagnostisk metode når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret. Departementet viste til at vurderingen reiser spørsmål av særlig prinsipiell og politisk karakter. Departementet ba i den forbindelse om Helsedirektoratets tilrådning i saken. Departementet mottok direktoratets tilrådning 5. desember 2017. Se vedlegg.

Som det fremgår av Helsedirektoratets tilrådning, har spørsmålet vært utredet og vurdert av Kunnskapssenteret, Bioteknologirådet og Helsedirektoratets Bioreferansegruppe.

1.3. Bioteknologirådets uttalelse

Bioteknologirådet har i brev 9. februar 2017 til Helsedirektoratet avgitt tilrådning i spørsmålet om NIPT bør godkjennes som metode når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret.

Et flertall i rådet anbefaler at NIPT kan tas i bruk for kjønnsbestemmelse av foster. Flertallet uttaler bl.a:

"Medlemmene legger vekt på at de som skal ta fosterdiagnostikk bør få tilgang på de beste metodene. NIPT vil også føre til færre morkake/fostervannsprøver sammenlignet med den praksisen vi har i dag, siden invasive undersøkelser vil avgrenses til gravide som bærer guttefoster. Kjønnstest med NIPT vil derfor gjøre at færre foster utsettes for abortrisiko. Disse medlemmene legger vekt på at den nye testen kan tas tidlig i svangerskapet slik at belastningene for kvinnen reduseres vesentlig. Selv om disse medlemmene ønsker å åpne for NIPT brukt til kjønnsbestemmelse, understreker de samtidig at bruk av NIPT for hvert enkelt bruksområde må få en grundig vurdering av ulike medisinske og etiske sider.

Medlemmene ønsker at bruken av NIPT i helsevesenet tas opp i en helhetlig vurdering når bioteknologiloven revideres."

Et mindretall (en person) anbefaler imidlertid ikke godkjenning nå og uttaler bl.a: *"NIPT gir nye og banebrytende muligheter for fosterdiagnostikk. Som det fremgår av Kunnskapssenterets rapport, reiser NIPT grunnleggende spørsmål om hvorfor og hvordan vi som samfunn og helsetjeneste ønsker å organisere det fosterdiagnostiske tilbudet i Norge. Dette medlemmet mener at NIPT er en så viktig teknologi at den bør vurderes samlet som en del av revisjonen av bioteknologiloven. En stykkevis innføring av teknologien uten en slik helhetlig vurdering vil kunne brukes som brekkstang for innføring av NIPT til andre og mindre gode formål."*

1.4. Helsedirektoratets tilråding

I brev 5. desember 2017 til Helse- og omsorgsdepartementet anbefaler Helsedirektoratet at NIPT for å bestemme fosterets kjønn godkjennes som fosterdiagnostisk metode til bruk når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret.

Helsedirektoratet begrunner sin tilråding med følgende:

- NIPT er en test med høy spesifisitet og sensitivitet for å bestemme fosterets kjønn.
- Testen medfører ingen risiko for spontanabort, og er et trygt alternativ til morkakeprøve og fostervannsprøve.
- Innføring av NIPT vil redusere antall invasive prøver siden det ikke er nødvendig å gjøre oppfølgende genetisk undersøkelse når fosteret er en jente.
- Det er etisk og medisinsk problematisk ikke å gi gravide med indikasjon for fosterdiagnostikk muligheten til å velge en tryggere undersøkelsesmetode.
- Godkjenning av metoden fører ikke til endring i indikasjoner for fosterdiagnostikk. Gravide som får tilbud om fosterdiagnostikk fordi de har risiko for å få barn med alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom, har allerede tilbud om fosterdiagnostikk ved hjelp av morkakeprøve eller fostervannsprøve. Det er bare disse som kan få tilbud om NIPT for å bestemme fosterets kjønn.

Helsedirektoratet gir følgende anbefalinger for bruk av metoden:

- Den gravide bør kunne velge mellom NIPT for påvisning av kjønn og morkakeprøve/fostervannsprøve for å undersøke den aktuelle genetiske tilstanden. Det må veiledes godt om forskjellen på de to løpene, bl.a. om risiko og tidsaspekt.
- Infrastruktur for prøvetaking og analyse må etableres før et eventuelt tilbud om NIPT for å bestemme kjønn gis til gruppen gravide med indikasjon. Det kan være aktuelt å få analyser utført ved ett utenlandsk laboratorium inntil metoden er etablert i Norge, forutsatt at norske fagmiljøer får tilgang til data som er nødvendig for å evaluere metoden (testpositive, inkonklusive, falske testpositive etc.)
- Hvis analysetilbud skal bygges opp i Norge bør det ses i sammenheng med NIPT/D for andre indikasjoner og foregå på ett sted.

- Ultralydundersøkelse for å datere svangerskapet og avklare antall foster kan gjøres før eller i uke 10. Ultralydundersøkelsen utføres samtidig som blodprøven tas, eller i forkant. Ordningen bør kunne tilpasses lokale forhold, men en medisinskgenetisk avdeling/godkjent virksomhet må være ansvarlig for å rekvirere prøven.

2 DEPARTEMENTETS VURDERING

Departementet slutter seg til anbefalingene om å godkjenne NIPT som metode for å bestemme fosterets kjønn innenfor dagens vilkår for fosterdiagnostikk. Vilkåret er at det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret. Innføring av metoden vil føre til en betydelig reduksjon i antall invasive prøver og vil redusere antall spontanaborter.

Godkjenningen av metoden forutsetter at det stilles klare vilkår om at det ikke kan foretas analyser utover det som faller inn under formålet med testen.

Se for øvrig vedlagte tilrådning 5. desember 2017 fra Helsedirektoratet.

3 VEDTAK

Med hjemmel i bioteknologiloven § 4-2 godkjenner Helse- og omsorgsdepartementet bruk av Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT) for å bestemme fosterets kjønn som fosterdiagnostisk metode når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret.

Departementet understreker at denne godkjenningen av NIPT er begrenset til bruk av metoden for dette formålet.

Virksomheter som ønsker å ta i bruk NIPT for å bestemme fosterets kjønn som fosterdiagnostisk metode når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret må søke om godkjenning for det, jf. bioteknologiloven § 7-1, jf. § 4-2. Godkjenning gis av Helsedirektoratet.

Virksomheter som søker godkjenning må kunne oppfylle bioteknologilovens krav til informasjon, jf bioteknologiloven § 4-4.

Det settes følgende vilkår for bruk av metoden:

- NIPT kan kun benyttes for å bestemme fosterets kjønn som fosterdiagnostisk metode når det er risiko for alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom hos fosteret.
- Den gravide skal kunne velge mellom NIPT for påvisning av kjønn og morkakeprøve/fostervannsprøve for å undersøke den aktuelle genetiske tilstanden, men må veiledes godt om forskjellen på de to løpene, bl.a. om risiko og tidsaspekt.
- Tid fra prøvesvar fra NIPT foreligger skal være så kort som mulig.

Helsedirektoratet kan sette ytterligere vilkår for bruk av metoden, og vil komme tilbake til dette overfor virksomheter som søker om å ta metoden i bruk.

Med hilsen

Geir Helgeland (e.f.)
avdelingsdirektør

Tjaarke Hopen
fagdirektør

Dokumentet er elektronisk signert og har derfor ikke håndskrevne signaturer

Adresseliste

Helse Bergen HF	Haukeland	5021	BERGEN
	Universitetssjukehus		
Helse Midt-Norge RHF	Postboks 464	7501	STJØRDAL
Helse Møre og Romsdal HF	Postboks 1600	6026	ÅLESUND
Helse Nord RHF	Postboks 1445	8038	BODØ
Helse Sør-Øst RHF	Postboks 404	2303	HAMAR
Helse Vest RHF	Postboks 303 Forus	4066	STAVANGER
Norsk forening for allmennmedisin	Postboks 1152 Sentrum	0107	OSLO
Norsk gynekologisk forening Oslo universitetssykehus - Seksjon for fostermedisin og ultral lyd	Postboks 4950 Nydalen	0424	OSLO
St. Olavs Hospital HF	Postboks 3250 Sluppen	7006	TRONDHEIM
Stavanger Universitetssykehus HF	Helse Stavanger HF	4068	STAVANGER
Universitetssykehuset Nord-Norge HF	Postboks 100	9038	TROMSØ

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 20. september 2018

Sak til beslutning: ID2013_016: Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster

Herved oversendes fullstendig metodevurdering utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert desember 2016 med tittel «Ikke invasiv prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster»

Rapporten er utarbeidet av Folkehelseinstituttet på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 26. september 2013. Utgangspunktet for oppdraget var et forslag fra Helsedirektoratet.

Metoden krever behandling i henhold til bestemmelser i bioteknologiloven, og rapporten ble den 14. desember 2016 sendt til behandling i Helsedirektoratet. Den 3. januar 2017 trakk Helse- og omsorgsdepartementet Helsedirektoratets delegasjon til å bestemme om denne konkrete metoden kan godkjennes etter bioteknologiloven § 4-2.

Sekretariatet for Nye metoder ble informert den 15.12.2017 om at Helsedirektoratet hadde gitt sin anbefaling om bruk av NIPT ved alvorlig, arvelig kjønnsbundet sykdom til Helse- og omsorgsdepartementet.

Den 24. april 2018 godkjente Helse- og omsorgsdepartementet Non-invasive prenatal testing (NIPT) for kjønnsbestemmelse av foster som metode etter bioteknologiloven § 4-2. *Se vedlegg.* Sekretariatet fikk dessverre ikke denne informasjonen før nå i september 2018 da vi ikke var inkludert på mottakerlisten slik som prosedyren er når Helsedirektoratet gjør godkjenningen.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 118-2018 Bruk av lystgass til bruk under behandling av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer (ID2015_049)

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Bruk av lystgass til bruk under behandling av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Lystgass kan nyttes for sedering av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer.
2. En bruk av metoden forutsetter at det er tilstrekkelig avtrekkssystem i behandlingsrommet.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Bruk av lystgass til bruk under behandling av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2015_049 Bruk av lystgass til bruk under behandling av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

- Lystgass kan nyttes for sedering av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer.

En bruk av metoden forutsetter at det er tilstrekkelig avtrekkssystem i behandlingsrommet.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet en fullstendig metodevurdering for bruk av lystgass som sedering av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer. Se vedlagt logg for metodevurderingen.

Formålet med metodevurderingen var å systematisk undersøke den kliniske effekten, samt sikkerhet for både pasient og behandler, ved bruk av lystgass for sedering av barn ved gjennomføring av små og smertefulle sykehusprosedyrer.

Fra metodevurderingen

Lystgass (dinitrogenoksid, N₂O) er en uorganisk, fargeløs og nesten luktløs gass. Lystgass har beroligende og smertedempende effekt ved inhalasjon. Lystgass tas effektivt opp i lungene og skilles raskt ut igjen. Flere internasjonale retningslinjer nevner lystgass som mulig sedasjonsmetode til barn som gjennomgår små, men smertefulle sykehusprosedyrer. I Norge

pågår det et retningslinjearbeid for tannhelse hvor sedasjon er et tema. Denne er forventet ferdig i 2019.

Lystgass blir i Norge brukt ved fødsler samt på tannlegekontor. I tillegg er det noen sykehus som bruker lystgass til sedering av barn ved forskjellige sykehusprosedyrer, deriblant Sykehuset Østfold, Akershus universitetssykehus og St. Olavs hospital.

Bruken av lystgass er assosiert med negative effekter på reproduksjonssystemet hos blant helsepersonell som utsettes for høye konsentrasjoner over tid. Toksisk effekt på DNA eller andre viktige cellulære funksjoner er studert med varierende resultat. Metodevurderingen har derfor oppmerksomhet på sikkerhet for helsepersonell i tillegg til effekt og sikkerhet for pasientgruppen.

Dokumentasjon av effekt

Utfallsmålene som ble definert var:

- Tilfredshet med gjennomføringen av sykehusprosedyren, for eksempel stress, uro, angst
- Karakteristika av sykehusprosedyren, for eksempel antall vellykkede prosedyrer, antall forsøk på å gjennomføre prosedyren
- Smerte
- Sikkerhet for både pasient og helsearbeider

Effekt og sikkerhet på barn: Resultatene baserer seg på 22 randomiserte kontrollerte studier. Pasientgrunnet var 1692 pasienter fra premature barn til 18 år. Komparator var andre medisinske medikamenter, ikke-medisinske metoder og ingen behandling. Prosedyrene som ble utført var i hovedsak (2) kanylering, hvor EMLA eller midazolam var de mest brukte komparatorerne, eller (2) syng av småskader eller bruddreduksjon, hvor midazolam eller ketamine var de mest brukte komparatorerne.

FHI har oppsummert resultater hvor helsepersonell på vegne av pasientene, eller pasientene selv, scoret på kategorier som tilfredshet, uro, angst, samarbeidsproblemer, smerte og bivirkninger. Flere studier rapporterte også om tidsbruk ved prosedyren og antall vellykkede prosedyrer. Effekten av lystgass ble sammenlignet med placebo eller andre aktive beroligende (sedativa) eller smertestillende legemidler. Prosedyrene som ble utført var i hovedsak kanylering, hvor EMLA eller midazolam var de mest brukte komparatorerne, eller syng av småskader eller bruddreduksjon, hvor midazolam eller ketamine var de mest brukte komparatorerne.

FHI har lav tillit til resultatene, men oppsummerer at den tydeligste fordel med lystgass kan være den korte restitusjonstiden sammenlignet med alternative sederingsmetoder. Dette kan gjøre at prosedyren tar kortere tid. Basert på 15 små randomiserte kontrollerte studier (totalt 525 pasienter) vurderte FHI at lystgass kan brukes for sedering av barn uten å gi alvorlige bivirkninger.

Sikkerhet for helsepersonell: Resultatene baserer seg på 15 studier, presentert i 19 artikler, fra ikke-randomiserte, kontrollerte studier. Sju av artiklene presenterte resultat fra tre store spørreundersøkelser (retrospektive kohorter), hvorav to av undersøkelsene var gjort blant tannlegepersonell og en blant jordmødre. Disse studiene har vi på generell basis meget lav tillit til.

En viktig svakhet ved mange av studiene var at konsentrasjonen av lystgass hvor helsearbeiderne jobbet, ikke var målt eller oppgitt. Uten god ventilasjon og masker som renses gassen kan det forventes en romkonsentrasjon på 1000-2000 ppm. Ved bruk av masker med rensesystem og "on-demand"-ventil, er det vist at konsentrasjonen kan reduseres til 60 ppm. I tillegg forventes det nå at rommene skal være godt ventilert.

Metodevurderingen viste at jordmødre og tannlegepersonell eksponert til lystgass versus ingen eksponering ikke hadde økt risiko for spontanabort, heller ikke redusert fertilitet ved lav eksponering. Ved høy eksponering var det sett redusert fertilitet. Risikoen for misdannelser hos barn født av mødre eksponert for lystgass (konsentrasjon og eksponeringsgrad er ikke kjent) var høyere enn hos ikke-eksponerte mødre. Studiene som ligger til grunn for disse resultatene er meget usikre siden de bygger på data fra retrospektive kohorter med egenrapportering.

Metodevurderingen konkluderer ikke om lystgass har toksisk effekt på DNA eller andre cellulære mekanismer, da det ikke finnes gode resultat på dette.

FHI fant ingen studier om negative reproduksjonseffekter for helsepersonell som bruker lystgass for sedering av barn som gjennomgår små sykehusprosedyrer. Alle studiene om reproduksjonseffekter for helsepersonell inkludert i denne metodevurderingen er fra tannleger, operasjonspersonell eller jordmødre, og er forventet å ha en daglig, mer eller mindre kontinuerlig eksponering av N₂O. For helsepersonell som arbeider med N₂O sedering av barn i forbindelse med små sykehusprosedyrer, vil vi forvente en betydelig lavere eksponeringsgrad enn i de studiene hvor toksiske effekter av N₂O er rapportert, av to grunner. For det første vil vi forvente en betydelig lavere konsentrasjon av N₂O på grunn av god ventilering og rensesystem for overskuddsgass. For det andre vil eksponeringstiden være betydelig lavere, både fordi hver prosedyre tar kortere tid (maksimalt 30 minutter) samt at antall prosedyrer per helsepersonell per uke vil være begrenset (personlig kommunikasjon).

Helseøkonomi: FHI har i tråd med Bestillerforums bestilling ikke gjort en omfattende budsjettkonsekvensanalyse. Utgifter til selve gassoppsettet fra en leverandørs (AGA) prisliste (uten avslag) er 100.000 NOK. Utover dette regnes en utgift på 400 NOK per behandling (dekker gass, maske, filter og rensesystem). Det er ikke vurdert hvilket avtrekkssystem rommet trenger og hva dette vil koste.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av FHI, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Studier viser at lystgass kan brukes for sedering av barn uten å gi alvorlige bivirkninger. Bruk av lystgass har kort restitusjonstid sammenlignet med alternative sederingsmetoder, noe som kan gjøre at prosedyren tar kortere tid. Risikoen knyttet til gasseksponering for helsepersonell synes å være liten ved denne sederingen for denne gruppen av pasienter. Sykehusene må sørge for tilstrekkelig avtrekkssystem for å redusere at konsentrasjonen av lystgass i behandlingsrommet.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er ikke gjort en kostnadseffektivitetsberegning.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja, i den grad dokumentasjon foreligger.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Det er ikke gjort en budsjettkonsekvensanalyse. Dersom sykehusene velger å bruke metoden må de sørge for tilstrekkelig avtrekkssystem i rommet. Det regnes en utgift på 400 NOK per behandling.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for	Nei.

	Metode	Kommentar
	eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Sykehusene som velger å bruke metoden må sørge for tilstrekkelig avtrekkssystem i behandlingsrommet.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene med utgangspunkt i metodevurderingen og prioriteringsmeldingen

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg fullstendig metodevurdering
3. Link til fullstendig metodevurdering :
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2015_049_Fullstendig%20metodevurdering%20lystgass.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 25. september 2018

Sak til beslutning: ID2015_049_Metodevurdering av sikkerhet og effekt ved bruk av lystgass for barn

Herved oversendes fullstendig metodevurdering utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert september 2018 med tittel «Metodevurdering av sikkerhet og effekt ved bruk av lystgass for barn», ID2015_049.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene har 24.09.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Vedlegg 2 til notat til Beslutningsforum - logg metodevurdering - Bruk av lystgass til bruk under behandling av barn ved små, men smertefulle sykehusprosedyrer

Logg og tidsbruk for metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.11.15
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	27.02.15/13.06.15/24.01.16
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	
Start metodevurdering	15.06.17
Fagekspert kontaktet første gang	23.06.17
Brukerrepresentant kontaktet første gang	Ikke aktuelt
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	Ikke aktuelt
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	12.09.18
Dato mottatt i RHF-ene	25.09.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 119-2018 EXOGEN™ ved behandling av nonunion frakturer (ID2015_014)

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *EXOGEN™ ved behandling av nonunion frakturer* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. EXOGEN™ innføres ikke til behandling av nonunion frakturer.
2. Bruk av Exogen skal kun inngå i forskningsprosjekt som har til mål å undersøke effekten av EXOGEN. Studiedesignet bør være randomisert med kontrollgruppe (placebo).

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - EXOGEN™ ved behandling av nonunion frakturer

Besøksadresse Postadresse
Wesselsveg 75 Postboks 464
7502 Stjørdal 7501 Stjørdal

Telefon: 74 83 99 00
Telefaks: 74 83 99 01
postmottak@helse-midt.no
Org.nr. 983 658 776



NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2015_014 EXOGEN™ til behandling av nonunion frakturer

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

- EXOGEN™ skal ikke innføres til behandling av nonunion frakturer.

Bruk av Exogen skal kun inngå i forskningsprosjekt som har til mål å undersøke effekten av EXOGEN. Studiedesignet bør være randomisert med kontrollgruppe (placebo).

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet en hurtig metodevurdering for EXOGEN™ til behandling av nonunion frakturer. Firmaet Bioventus har levert inn en dokumentasjonspakke som FHI har vurdert. I tillegg har FHI gjort systematiske dokumentasjonssøk. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Manglende bruddtilheling og den aktuelle behandlingsmetoden: De fleste brudd tilheler i løpet av en viss periode. Likevel er det mellom 5 % og 10 % av alle brudd som går videre til en forsinket tilheling (ingen radiologisk evidens på tilheling etter omkring tre måneder) eller nonunion-tilstand (svikt i tilheling etter ni måneder). Dagens behandlingstilbud i Norge for nonunion-brudd er kirurgisk behandling. Denne vurderingen ser kun på gruppen av pasienter med nonunion frakturer.

EXOGEN™ er et medisinsk utstyr i klasse IIa¹. Apparatet er CE-merket og er godkjent av Food and Drug Administration (FDA) for Premarket Approval Application (PMA). Utstyret er også godkjent i UK (NICE), Australia, Canada, Japan og USA. EXOGEN™ bruker lavintensitet pulset ultralyd (LIPUS) for å få et brudd til å gro. Apparatet kan lett tas med fra ett sted til et annet, og pasienten kan selv håndtere utstyret 20 minutter per dag.

En nylig systematisk oversikt over randomiserte studier på tilheling av brudd, har konkludert med at LIPUS ikke forbedrer utfall som er viktige for pasientene og sannsynligvis ikke har noen effekt på

¹ Om risikoklasser, se link:

[https://nyemetoder.no/Documents/Om%20systemet/Veiledende%20kriterier%20for%20medisinsk%20utstyr%20i%20Nye%20metoder%20\(29.06.17\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Om%20systemet/Veiledende%20kriterier%20for%20medisinsk%20utstyr%20i%20Nye%20metoder%20(29.06.17).pdf)

radiografisk tilheling av «friske» brudd. Det er ikke gjort en tilsvarende systematisk vurdering for bruk av LIPUS ved andre typer brudd, slik som nonunion brudd.

Dokumentasjon av effekt

FHI vurderte kvaliteten på dokumentasjonen for EXOGEN™ behandling ved bruk av tilnærmingen til The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) og ved å evaluere den innsendte beskrivelsen av studier om kirurgisk behandling. Endepunktene som ble vurdert var tilhelingsrate, tilhelingstid og behandlingssvikt relatert til begge behandlingsmetoder, samt bivirkninger som infeksjonsrate relatert til kirurgisk behandling.

Studiene som er identifisert har ikke høy kvalitet. FHI har derfor svært liten tillit til resultatene, og vi kan ikke si noe sikkert om den kliniske effekten av EXOGEN™ sammenlignet med kirurgi, sham (inaktiv behandling/placebo) eller naturlig forløp.

Studier som bruker pasienthistorie som kontroll (der pasienter med nonunion brudd har blitt behandlet ved kirurgisk operasjon) kan tyde på at EXOGEN™ kan fremkalle en tilheling i brudd med ulik brudd-alder. Tilsvarende viser data fra studier som omfatter kirurgisk behandling at kirurgi induserer tilheling av nonunion- brudd. I og med at intervensjonene ikke er sammenlignet med hverandre i samme studie, med samme type pasienter, er det ikke mulig å sammenligne de med hverandre. Heterogenitet i studiene for hver av intervensjonene gjør at det ikke er hensiktsmessig å slå sammen data for å få mer presise estimater av effekt og sikkerhet. På denne bakgrunn er det ikke grunnlag for å kunne vurdere den eventuelle effekt EXOGEN™ har eller ikke har sammenliknet med kirurgi, sham eller naturlig forløp.

Helseøkonomi: Bioventus leverte en økonomisk evaluering basert på en enkel modell som inkluderte fire helsetilstander. FHI har vesentlige innvendinger til den helseøkonomiske modellen og viser bl.a. til at effektdokumentasjonen er svak. Som følge av dette er det ikke mulig å si om EXOGEN™ er kostnadsbesparende eller ikke.

Vi har fra sykehusinnkjøp HF fått opplyst at det ikke finnes noen nasjonal avtale for EXOGEN™.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av FHI, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Dokumentasjonsgrunnlaget er utilstrekkelig og fagdirektørene anbefaler derfor at metoden ikke skal innføres.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Nei, det er ikke gjort rede for effekt og kostnadseffektivitet på en tilfredsstillende måte.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den	Nei, dokumentasjonsgrunnlaget er utilstrekkelig.

	Metode	Kommentar
	pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Nei, dokumentasjonsgrunlaget synes å være utilstrekkelig.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Det er ikke gjort en tilfredsstillende budsjettkonsekvensanalyse.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene med utgangspunkt i metodevurderingen og prioriteringsmeldingen

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg hurtig metodevurdering
3. Link til hurtig metodevurdering :

<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/EXOGEN%E2%84%A2%20in%20the%20treatment%20of%20nonunion%20fractures%20Rapport%202018.pdf>

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 01. oktober 2018

Sak til beslutning: ID2015_014_Exogen ved behandling av nonunion frakturer

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert oktober 2018 med tittel «Exogen ved behandling av nonunion frakturer», ID2015_014.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang og det var ønske om en presentasjon/diskusjon av rapporten før utkwittering.

Folkehelseinstituttet gikk gjennom rapporten på heldagsmøte i Bestillerforum RHF 10.09.2018. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF klarerte ut rapporten på møtet og besluttet at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Folkehelseinstituttet har gjort noen små endringer i rapporten etter møtet og endelig rapport var klar 01.10.2018.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

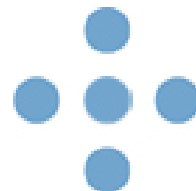
postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger - Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemeter.no	27.04.15
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	01.06.15
Kontakt med produsent opprettet	18.08.15
Dokumentasjon mottatt	22.01.16
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	Aug. 2017
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	10.09.18
Dato mottatt i RHF-ene	01.10.18
Dato for supplerende opplysninger	04.10.17
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 120-2018 Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom – ny vurdering (ID2016_064)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23.1

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom – ny vurdering* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Ustekinumab (Stelara®) innføres ikke til behandling av Crohns sykdom.
2. Ustekinumab (Stelara®) kan inngå i senere anbud dersom det blir gitt en ny og lavere pris. Prisen inngitt i anbudet skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder før ny beslutning.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom – ny vurdering

NOTAT

Deres ref.: Vår ref.: Saksbehandler/dir. tlf.: Sted/dato:
Henrik A. Sandbu 958 71 772 Stjørdal, 15.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2016_064 Ny vurdering Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom

Anbefaling

Ustekinumab (Stelara®) skal ikke innføres til behandling av Crohns sykdom.

Ustekinumab (Stelara®) kan inngå i senere anbud dersom det blir gitt en ny og lavere pris. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Beslutningsforum for nye metoder før ny beslutning.

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i sak 61-2018:

Ustekinumab (Stelara®) innføres ikke nå til behandling av Crohns sykdom. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudsprosessen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder, når denne er gjennomført.

Det er vedlagt en [link](#) til saksdokumentene.

Effekten av ustekinumab (Stelara®) er ifølge metodevurderingen dokumentert gjennom tre kliniske studier hvor ustekinumab (Stelara®) ble sammenlignet med placebo. Den innsendte dokumentasjonen viste at ustekinumab trolig har tilsvarende effekt og sikkerhet som adalimumab og vedolizumab. En indirekte sammenligning mellom ustekinumab (Stelara®) og andre TNF-alfa hemmere ble lagt til grunn for å dokumentere den relative effekten mellom ustekinumab (Stelara®) og henholdsvis vedolizumab, infliksimab og adalimumab. SLV mener at den relative effekten mot infliksimab ikke er godt dokumentert, og at den relative effekten mot vedolizumab og adalimumab er tilstrekkelig dokumentert.

Det er etablert LIS-anbud for biologiske legemidler til Crohns sykdom, og SLV mener at ustekinumab (Stelara®) vil være kostnadseffektiv dersom det har lik eller lavere pris enn de andre legemidlene i anbudet. Det er ikke dokumentert at ustekinumab (Stelara®) er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn andre biologiske legemidler til tilsvarende bruksområde. Effekten av ustekinumab (Stelara®) sammenlignet med infliksimab er ikke dokumentert.

Ustekinumab (Stelara®) [redacted] og firmaet har valgt å ikke delta i dette LIS-anbudet. Kostnaden de to første årene vil være xxxxxxxxxxxxxx. Her er årsprisene sammenlignet med de andre produktene til behandling av Crohns sykdom i anbudet for 2018 (to års kostnad):

	Første år	Andre år	To første år
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabell 1 Oversikt årskostnader for aktuelle legemidler

Legemiddelkostnadene ved bruk av ustekinumab er vesentlig høyere enn [redacted]. Beslutningsforum besluttet i sak 51-2015 å innføre vedolizumab (Entyvio®) til behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt og Crohns sykdom. De andre aktuelle biologiske legemidlene ble tatt i bruk før system for innføring av nye metoder ble etablert.

Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på disse legemidlene vil variere i anbudsprosessene. En årsak til økte utgifter vil være dersom det er enkeltpasienter som med en innføring av ustekinumab vil få et nytt behandlingsalternativ, f.eks. ved manglende respons på de andre alternativene.

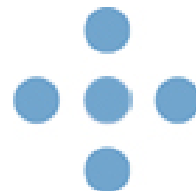
Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en ny vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV og prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Det er nå gitt en ny lavere pris. [redacted], fagdirektørene anbefaler derfor at ustekinumab (Stelara®) ikke skal nyttes til behandling av Crohns sykdom.

Vedlegg og linker:

1. Vedlegg 1 – ny pris, dok. datert 17.08.2018, unntatt offentlighet
2. Link til saksdokument i sak 061-2018:
<https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%2014MAI2018%20saksdokumenter%20offentlig%20utgave.pdf>
3. Link til rapport:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_064_Rapport.pdf



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 121-2018 Tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs kolitt (ID2018_029)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23.1

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs kolitt* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Tofacitinib (Xeljanz®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller er intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.
2. *Tofacitinib (Xeljanz®)* skal inngå i neste anbud.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs kolitt*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772Sted/dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2018_029 Tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs kolitt

Anbefaling

Tofacitinib (Xeljanz®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller er intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

Tofacitinib (Xeljanz®) skal inngå i neste anbud.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt hurtig metodevurderingen tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs kolitt. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av produsenten Pfizer. Det er i denne metodevurderingen kun gjort en vurdering av tofacitinibs effekt og sikkerhet sammenlignet med de andre legemidlene i anbudet for biologiske legemidler. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Ulcerøs kolitt: Ulcerøs kolitt (UC) er en kronisk betennelsessykdom som rammer endetarmen og tykktarmen. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både yngre barn og eldre mennesker kan noen ganger utvikle sykdommen.

Ulcerøs kolitt er en tilstand som preges av perioder med blod- og pusstilblandet avføring, diaré, knipsmerter i endetarmen, ev. magesmerter og lav blodprosent. Sykdommen angriper

menn og kvinner like hyppig. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer, noe som kan føre til leddsmerter, leverbetennelse, øyebetennelse og hudutslett. Norske klinikere anslår insidensen av UC til ca. 12-15/100.000 og en prevalens på ca. 500/100.000. Mellom 10-15 % behandles med biologiske legemidler, dette utgjør opptil 3750 pasienter.

Siden det ikke er gjort en vurdering av kostnadseffektiviteten til tofacitinib er det ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling: Som konvensjonell terapi i Norge brukes oftest: prednisolon, mesasalazin, azathioprin, mercaptopurin og metotreksat. I følge nasjonale retningslinjer og norske klinikere kan behandling med TNF- α hemmere være aktuelt i følgende tilfeller: Pasienten ikke kan eller vil opereres, og:

- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet uavhengig av utbredelse til tross for optimal dosering med 5-ASA og/eller immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-merkaptopurin (6-MP)) og kortikosteroider.
- Moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av ulike årsaker ikke kan få behandling med immunhemmende medikamenter (azathioprin, 6-MP) og kortikosteroider
- Steroidavhengig sykdom.

Krav til sykdomsaktivitet:

Med moderat til alvorlig sykdomsaktivitet forstås hyppige, løse avføringer (>4) med daglig synlig blod og/eller puss og i varierende grad systemsymptomer (feber, takykardi, vekttap, anemi).

Anbefalinger om preparatvalg følger de anbefalinger som gis av legemiddelinnkjøpsamarbeidet (LIS).

Tofacitinib er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv UC som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. De biologiske legemidlene infliximab, adalimumab, og vedolizumab inngår i det eksisterende TNF/BIO anbudet for moderat til alvorlig UC. Tofacitinib skiller seg fra de andre legemidlene ved at det er en oral formulering (tablett og ikke injeksjon/infusjon). Tofacitinib er et nytt prinsipp (hemmer av JAK) i behandlingen av moderat til alvorlig UC og kan være et alternativ til dagens behandling med biologiske legemidler. Tofacitinib er en små-molekylær substans som hemmer enzymet Janus Kinase (JAK-hemmer) som i sin tur hemmer proinflammatoriske cytokiner gjennom intracellulær målrettet inhibering av JAK-signalveien. Dette kan redusere betennelsereaksjoner.

De mest vanlig rapporterte bivirkninger er nasofaryngitt, leukopeni, anemi, magesmerter, oppkast, diaré, kvalme, gastritt, dyspepsi, hypertensjon, utslett, pneumoni, influensa, herpes

zoster, urinveisinfeksjon, sinusitt, bronkitt, faryngitt, dyspné, hoste, smerter i muskler og skjelett, artralgi, hodepine, søvnløshet, dyslipidemi, hyperlipidemi, økt leverenzym, økt blodkolesterol, vektøkning, økt CK i blod, feber, perifert ødem og fatigue.

Effektdokumentasjon: Effekten hos pasienter som tidligere er behandlet med konvensjonell behandling eller en TNF-hemmer er dokumentert gjennom kliniske studier hvor tofacitinib (Xeljanz®) ble sammenlignet med placebo. Det finnes ingen randomiserte kontrollerte studier som sammenlikner tofacitinib med en relevant komparator ved UC. SLV mener at infliximab, adalimumab, golimumab og vedolizumab er relevante komparatorer i denne sammenheng. Den relative effekten av tofacitinib i forhold til infliximab, adalimumab, golimumab og vedolizumab er derfor dokumentert gjennom indirekte sammenlikninger. SLV mener at effekten er godt dokumentert og at tofacitinib har sammenlignbar effekt og sikkerhet som de øvrige legemidlene som inngår i LIS-anbudet for ulcerøs kolitt.

Helseøkonomi: SLV har ikke gjort en fullstendig helseøkonomisk analyse. Det er ikke vurdert om behandling med tofacitinib er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som andre legemidler til behandling av ulcerøs kolitt i TNF/BIO LIS-anbudet. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tofacitinib kan rettferdiggjøre at dette kan ha høyere pris enn de andre legemidlene i anbudet. Dersom effektforskjeller mellom tofacitinib og biologiske legemidler skal brukes for å forsvare en eventuell høyere pris for tofacitinib, må forholdet mellom kostnad og effekt undersøkes i en kostnad-per-QALY analyse.

Den årlige årskostnaden for Xeljans® er høyere det første året og kostnaden er avhengig av dosering. Vi har fra LIS fått oppgitt følgende priser:

Dosering ulcerøs colitt:	LIS-AUP 1. år	LIS-AUP 2. år	2 år
10 mg 2 x daglig i 8 uker, deretter 5 mg 2 x daglig	██████	██████	██████
10 mg 2 x daglig i 16 uker, deretter 5 mg 2 x daglig	██████	██████	██████
10 mg 2 x daglig	██████	██████	██████

Tabell 1 Årskostnader ulike doseringer Xeljanz®

Til sammenligning har konkurrenter i anbudet disse prisene:

	LIS-AUP 1. år	LIS-AUP 2. år	2 år
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████
████████████████████	██████	██████	██████

Tabell 2 Årskostnader ulike alternativ i LIS-anbud

Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på disse legemidlene vil variere i anbudsprossessene. [REDACTED]

[REDACTED] Humira® (adalimumab) vil gå av patent, og det vil kunne komme konkurranse som kan redusere denne prisen for adalimumab.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV og prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Fagdirektørene anbefaler at Tofacitinib (Xeljanz®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller var intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Ved senere LIS-anbud kan det vurderes om både nytte og kostnad bør være grunnlag for rangering i Lis-anbefalingene. Her presenteres vurderingen i en matrise:

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Effekten av legemiddelet er ikke sammenlignet med komparator, det er gjort en indirekte sammenligning.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.

	Metode	Kommentar
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på disse legemidlene vil variere i anbudsprosessene og antall pasienter som vil nytte denne type behandling.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning og føringer som blir gitt i LIS-anbud.
12	Tilleggsinformasjon	Norske klinikere har ulike syn på fordeler og ulemper ved at tofacitinib administreres peroralt: <ul style="list-style-type: none"> • administrasjonsformen er fordelaktig • pasientene skal ha samme tette kontroll som pasienter med subkutan eller intravenøs behandling • pasienter som får tofacitinib skal inn i samme system som øvrige pasienter som får biologiske legemidler

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

2. Logg metodevurdering
3. LIS oppdatert pris 21.09.18, unntatt offentlighet.
4. Link til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tofacitinib_Xeljanz%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 10. oktober 2018

Sak til beslutning: ID2018_029: Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av ulcerøs kolitt.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk, datert 06.09.2018 med tittel «Tofacitinib (Xeljanz) til behandling av ulcerøs kolitt», ID2018_029.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 10.10.18 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

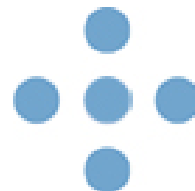
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemoder.no	15.02.18
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.04.18
Kontakt med produsent opprettet	15.02.18
Dokumentasjon mottatt	20.02.18/11.05.18
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	20.07.18
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	28.08.18
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	06.09.18
Dato for klarert i Bestillerforum	10.10.18
Dato mottatt i RHF-ene	10.10.18
Dato for supplerende opplysninger	Sist 13.08.18
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	21.09.18
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	12 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	198 dager

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF

Vedlegg 2 - logg - ID2018_029 Tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs kolitt



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 122-2018 Dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) til behandling av hiv-infeksjon (ID2017_113)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23.1

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Dolutegravir/rilpivirin (Juluca®)* til behandling av hiv-infeksjon til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. Entablettformuleringen med *dolutegravir/rilpivirin (Juluca®)* innføres ikke som kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon.
2. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet for *dolutegravir/rilpivirin (Juluca®)* i anbudet skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Dolutegravir/rilpivirin (Juluca®)* til behandling av hiv-infeksjon

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772Sted/dato:
Stjørdal, 15.10.20185

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2017_113 Dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) til behandling av hiv-infeksjon

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at entablettformuleringen med dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) ikke innføres som kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon.

Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet for dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) i anbudet skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder.

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) til kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon. Preparatet er et éntabletsregime bestående av to ulike virkestoffer, dolutegravir og rilpivirin (DTG/RPV). Statens Legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjonen som er innsendt av produsenten ViiV Healthcare UK Ltd. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Det ble 01.09.2018 iverksatt en anbudsordning for legemidler til behandling av hiv. Dette medfører at behandlingsalternativer som er å anse som medisinsk likeverdige vil rangeres etter behandlingstkostnad per år. I anbudsanbefalingene er alle komplette behandlingsregimer plassert i én av to grupper: gruppe 1 og gruppe 2. Preparatene som inngår i gruppe 1 er lagt opp for å benyttes som førstevalg ved behandling av hiv-infeksjon. Preparatene som inngår i gruppe 2 kan benyttes av pasienter som av medisinske årsaker ikke kan bruke alternativene i gruppe 1.

Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

HIV-infeksjon: Humant immunsviktvirus (HIV) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. HIV infiserer T-lymfocytter ved å feste seg primært til CD4-overflatereseptoren, som særlig uttrykkes på aktiverte CD4 T-lymfocytter. Inne i T-lymfocytene vil virus-DNAet inkorporeres i cellens eget DNA. I infiserte CD4-celler kan HIV da forbli integrert (latent infeksjon), eller være aktivt replikerende. Når HIV replikerer og danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. Disse virusene vil igjen infisere nye celler, og holde syklusen gående. Resultatet er en gradvis reduksjon i pasientens nivåer av CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre lymfocytter, som CD8 T-celler og B-lymfocytter, utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt. Metodevurderingen skulle vurdere om legemiddelet har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. SLV har derfor ikke gjort alvorlighetsberegninger.

Behandling av HIV: Infeksjon med HIV var tidligere en dødelig tilstand, men etter at effektive kombinasjoner av antiretroviral terapi (ART) ble introdusert, har infeksjonen gått over til å i de fleste tilfeller være en kronisk sykdom. Behandlingen er livslang, og har som formål å holde virusnivåene i blodet lave og CD4-nivået i blodet høyt, og dermed forhindre at infeksjonen fører til ervervet immunsvikt (AIDS). For å holde den virale belastningen lav, og å redusere faren for resistensutvikling, består behandlingen alltid av en kombinasjon av flere ulike virkestoffer. God etterlevelse av legemiddelbehandlingen er avgjørende for å unngå resistensutvikling og terapivikt. Optimal legemiddelbehandling mot HIV fører til en betydelig reduksjon i morbiditet og dødelighet for HIV-pasienter. Det foreligger i dag mange legemiddelkombinasjoner av de nødvendige virkestoffene på markedet, både som éntablettskombinasjoner eller flertablettskombinasjoner (2-4 tabletter).

Dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) er indisert til behandling av humant immunsviktvirus type 1 (hiv-1)-infeksjon hos voksne som er virologisk supprimert på et stabilt antiretroviralt regime i minst seks måneder uten tidligere virologisk svikt og med ingen kjent eller mistenkt resistens mot noen ikke-nukleosid revers transkriptasehemmer eller integrasehemmer.

Effekt og sikkerhet: To hovedstudier har vist at kombinasjonen av dolutegravir og rilpivirin (de aktive virkestoffene i DTG/RPV) var effektive til å holde hiv-infeksjon under kontroll. Studiene inkluderte totalt 1.028 pasienter der hiv-infeksjonen var godt kontrollert i minst 6 måneder på en kombinasjon av tre hiv-legemidler som inkluderte en klasse med hiv-legemidler kalt nukleosid-/nukleotid revers transkriptasehemmere. Studiene sammenlignet effekten av å bytte til DTG/RPV med videreføring av den nåværende kombinasjonen av hiv-legemidler. Det primære utfallsmålet var andel deltakere med virusmengde under 50 kopier/ml i uke 48, blant de deltakere som fikk én eller flere doser av studiemedikasjon.

Ifølge LIS-hiv-spesialistgruppe vil (DTG/RPV) være egnet for plassering i hiv-anbudets gruppe 1. Ettersom alle regimene i denne rangeringen anses som medisinsk likeverdige behandlingsalternativer, mener SLV at alle disse regimene er aktuelle komparatorer for (DTG/RPV) i denne metodevurderingen. Siden tenofovirdisoproksil og emtricitabin var de vanligste brukte legemidlene i studien, vil dette bli brukt som hovedkomparator i den videre analysen.

De kliniske studiene har vist at DTG/RPV ikke er dårligere enn komparator når det gjelder å holde den virale belastningen lav hos virussupprimerte pasienter. De vanligste bivirkninger som ble vurdert å være relatert til DTG/RPV i studiene var i samsvar med bivirkninger rapportert for de fleste

antiretrovirale legemidler i tidligere kliniske studier. Det var noe høyere forekomst av bivirkninger i studiegruppene studiene, og dette er forventet siden deltakerne i komparatorgruppen tolererer kontinuering av medisinen uten nye bivirkninger av betydning.

Helseøkonomi: Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med DTG/RPV (Juluca®) er kostnadseffektiv.



Tilleggsinformasjon

Det foreligger i dag mange legemiddelkombinasjoner som er aktuelle til behandling av hiv-infeksjon, både som én- og flertablettskombinasjoner. Forskrivende lege skal i utgangspunktet benytte det rimeligste behandlingsregimet i anbefalingene fra LIS hiv-anbudet ved valg av behandling, men kan ved medisinske årsaker velge et dyrere alternativ. Avvik fra føringene skal begrunnes i pasientens journal.

Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler, for eksempel at dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) er et éntablettregime, kan rettferdiggjøre at dette skal ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsregimer til behandling HIV-infeksjon.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresakene om nasjonalt system for innføring av nye i spesialisthelsetjenesten.

Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) kan rettferdiggjøre at dette skal ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsregimer til behandling HIV-infeksjon. Fagdirektørene anbefaler at metoden ikke tas i bruk til den prisen som her er oppgitt.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig	Ja.

	Metode	Kommentar
	dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Notat fra Sykehusinnkjøp, konfidensielt
4. Link til rapport: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Dolutegravir-%20irilpivirin_Juluca%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 11. september 2018

Sak til beslutning: ID2017_113_Dolutegravir og rilpivirin (Juluca) til behandling av hiv-infeksjon.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 28.08.2018 med tittel «Dolutegravir og rilpivirin (Juluca) til behandling av hiv-infeksjon», ID2017_113.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 11.09.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Lilly Shi

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

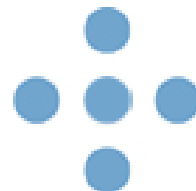
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemoder.no	11.12.17
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.01.17
Kontakt med produsent opprettet	07.12.17
Dokumentasjon mottatt	18.06.18
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	28.06.18
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	28.08.18
Dato for klarert i Bestillerforum	09.09.18
Dato mottatt i RHF-ene	11.09.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	5 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	71 dager

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF

Vedlegg 2 logg ID2017_113 Dolutegravir/rilpivirin (Juluca®) til behandling av hiv-infeksjon



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 123-2018 Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi - som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (ID2016_87)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23, 1. ledd

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi - som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) kan innføres som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon hos pasienter med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi - som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772Sted/dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2016_87 Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi - som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon

Anbefaling

- Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) kan innføres som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon hos pasienter med tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har utarbeidet en metodevurdering for legemiddelet inotuzumab ozogamicin (Besponsa®). Metodevurderingen er avgrenset til behandling med inotuzumab som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) hos voksne. SLV vurderte dokumentasjon som var innsendt av produsenten Pfizer. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen: Leukemi kjennetegnes ved klonal ekspansjon av umodne leukocytter i benmarg og blodbanen. I 2016 ble det registrert 1 161 nye tilfeller av leukemi i Norge, av disse var 68 akutt lymfoblastisk leukemi. Leukemier kan utvikle seg fra både forløpere til B og T celler, hvor B-celle leukemier er vanligst. Tilstander med mer enn 25 % lymfoblaster i

beinmarg klassifiseres som akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). I 2016 ble det registrert 44 pasienter over 18 år. Median alder på disse pasientene var 46,5 år.

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med ALL som ikke responderer på behandling (refraktær) eller som får tilbakefall av sykdommen (relapserende). Dette er en svært alvorlig sykdom. SLV har beregnet at absolutt prognosetap ut i fra dagens behandling er ca. 28 QALY. Om lag 8-10 pasienter årlig være aktuelle for denne behandlingen i Norge.

Behandling: Helsedirektoratet oppdaterte i 2016 retningslinjene for behandling av maligne blodsykdommer. Behandlingen for denne pasientgruppen vil normalt bestå av en kombinasjon eller variasjon av ulike cytostatikaregimer.

- ABC-blokkene (avansert regime med cytostatika mm)
- HyperCVAD (regime med cytostatika mm)
- Blinatumomab (immunterapi) er også et alternativ, men denne metoden ble besluttet ikke innført i sak 33-2016.

Hvilket regime som blir valgt avhenger av en rekke faktorer hos den enkelte pasient: Ved tilbakefall eller refraktær sykdom, er komplett remisjon og deretter allogene HSCT nødvendig for helbredelse. Kun 10-15% blir kurert. Hos pasienter som ikke er kandidater for allogene HSCT blir behandlingen palliativ. Ofte kan man holde sykdommen i sjakk relativt lenge ved å gi ALL-aktive medikamenter som vinkristin, steroider, cyklofosamid, antracykliner, asparaginase, metotrexat, purinethol og cytarabin.

De aller fleste pasientene som oppnår komplett remisjon vil kunne tilbys transplantasjon. Kun et mindretalls pasienter vil grunnet komorbiditeter (andre sykdommer) ikke gå videre til allogene HSCT.

Inotuzumab vil kunne bli førstevalg for å oppnå komplett remisjon slik at pasienten kan gå videre til allogene HSCT. Det vil antagelig hovedsakelig erstatte ABC-blokk cytostatikaregimet. Inotuzumab ozogamicin er en immunterapi, CD22-antistoff konjugert med cytostatika, som administreres som infusjon med 2-3 sykluser for å oppnå komplett remisjon

De vanligste bivirkningene ved behandling med inotuzumab var trombocytopeni, nøyttropeni, infeksjon, anemi, kvalme, feber, blødning, fatigue og leukopeni. Nivået av disse bivirkningene var generelt lavere i inotuzumabarmen enn for valgt komparator. Av alvorlige bivirkninger var venookklusiv sykdom/sinusoid obstruksjonssyndrom også med fatale utfall av spesiell betydning.

Tilgjengelig dokumentasjon av effekt: SLV antar at den mest relevante komparatoren er ABC-blokk, men at kjemoterapi generelt kan aksepteres som komparator grunnet heterogeniteten i den aktuelle pasientpopulasjonen.

Effekten av inotuzumab ozogamicin er vurdert gjennom en randomisert kontrollerte studie mot behandlers valg av tre predefinerte cytostatikaregimer. Den kliniske gevinsten ved behandling med inotuzumab ligger hovedsakelig i oppnåelse av komplett remisjon for en større andel pasienter enn ved konvensjonell cytostatikabehandling. Komplette remisjon er som tidligere nevnt en forutsetning for å kunne gjennomføre en allogene HSCT som per i dag regnes som eneste mulighet for å kunne kurere den aktuelle pasientgruppen. Andelen pasienter som oppnådde komplett remisjon var 80,7% i inotuzumab-armen, mot 29,4% i komparatorarmen. Det er vesentlig for utfallet av en allogene HSCT at pasienten har oppnådd en så dyp remisjon som mulig med færrest mulig gjenværende leukemiceller.

Oppsummert var det slik at flere av de som fikk inotuzumab ozogamicin ble aktuelle for HSCT (47,0 % i inotuzumab-armen vs. 20,4 % i utprøvers valg-armen), men det var liten forskjell i totaloverlevelsen for de som ble transplantert. Hos pasientgruppen som gjennomgikk allogene HSCT var median totaloverlevelse lavere for inotuzumab enn for de som fikk cytostatika; 11,9 måneder (95 % KI: 8,6; 20,6) versus 16,7 måneder (95 % KI: 14,6; 27,8). Sannsynligheten for overlevelse ved 24. måned var noe bedre for inotuzumab enn for IC-cytostatika; henholdsvis 38,9 % (95 % KI: 27,6; 50,0) og 35,7 % (95 % KI: 16,3; 55,8). I metodevurderingen vurderes kun de pasientene som er kandidater for allogene HSCT.

Helseøkonomi: SLV vurderte at den innsendte helseøkonomiske analysen som var basert på en modellering med store usikkerheter og hadde en uvanlig oppbygning. Det var få pasienter inkludert og framskrivningen av overlevelse etter transplantasjon er derfor forbundet med spesielt stor usikkerhet. SLV har med utgangspunkt i at det gjelder få norske pasienter, at det er svært høye alvorligheten av sykdommen og siden det er en randomisert, kontrollert studie, akseptert å benytte komparator fra studien i modellberegningene.

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes behandling med inotuzumab ozogamicin med behandlers valg av predefinerte cytostatikaregimer definert i studien. Behandlende lege kunne velge mellom tre cytostatikaregimer basert på preferanser og faktorer spesifikt for den enkelte pasient. SLV brukte kostnadene fra ABC-blokk regimet i budsjettanalysene. Ulik komparator i modellering og budsjettanalysen medfører en usikkerhet og unøyaktighet for om resultatene kan overføres til norsk klinisk praksis.

Merkostnad for inotuzumab ozogamicin (Besponsa[®]) sammenliknet med utprøvers/behandlers valg er: 584 615 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Beregningen er da med maks AUP. Bruk av faktiske LIS-priser for komparatorlegemidlene der disse er tilgjengelig gir kun en minimal endring i ICER.

SLV antar at budsjettvirkningen for spesialisthelsetjenesten vil være i underkant av 6 millioner NOK per år i år fem dersom metoden bli innført. Oppsummert er det per i dag tilnærmet ingen erfaring med kostnader for bruk av inotuzumab i norsk klinisk praksis, pasientgruppen er svært liten og budsjettkonsekvensene er ikke store.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Det er usikkerhet knyttet til analysene og pasientgruppen er liten. Merknadene per vunnet kvalitetsjusterte leveår er likevel sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling. Fagdirektørene anbefaler at metoden kan nyttes i spesialisthelsetjenesten.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV vurderte at metoden kun var aktuell som bro til allogen HSCT.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevede tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer

	Metode	Kommentar
	problemstillinger?	mellom grupper. Det er ellers ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger satt inn i matrise

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Link til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Inotuzumab%20ozogamicin_%20%20Besponsa%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 27. september 2018

Sak til beslutning: ID2016_087 Inotuzumab ozogamicin til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi – som bro til alloge hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT)

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 3. september 2018 med tittel «Inotuzumab ozogamicin til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi – som bro til alloge hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT)», ID2016_087.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 26.09.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Rådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

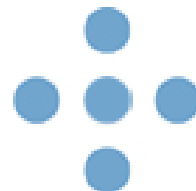
www.helse-sorost.no

Vedlegg 2 logg - Inotuzumab ozogamicin (Besponsa®) til behandling av tilbakevendende eller behandlingsrefraktær akutt lymfoblastisk leukemi - som bro til allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon

Logg og tidsbruk for metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemeter.no	07.11.16
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	12.12.16
Kontakt med produsent opprettet	12.12.16
Dokumentasjon mottatt	22.12.17
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	03.04.18
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	03.09.18
Dato for klarert i Bestillerforum	26.09.18
Dato mottatt i RHF-ene	26.09.18
Dato for supplerende opplysninger	07.06.18/15.06.18
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	30 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	70 dager
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	100 dager
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	255 dager

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 124-2018 Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose (ID2016_100)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23.1

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Okrelizumab (Ocrevus®)* innføres ikke til behandling av primær progressiv multippel sklerose.
2. Det gjøres en ny vurdering når Folkehelseinstituttet har ferdigstilt en fullstendig metodevurdering for MS, inkludert off-label behandlingen rituksimab.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772Sted/dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2016_100 Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multipel sklerose

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at okrelizumab (Ocrevus®) ikke skal innføres til behandling av primær progressiv multipel sklerose. Videre anbefaler fagdirektørene at det gjøres en ny vurdering når Folkehelseinstituttet har ferdigstilt en fullstendig metodevurdering for MS, inkludert off-label behandlingen rituksimab.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt en hurtig metodevurderingen for okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multipel sklerose (PPMS). SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av produsenten Roche. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Okrelizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multipel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet. Okrelizumab er også godkjent til behandling av voksne pasienter med relapsende former for multipel sklerose med aktiv sykdom definert ved kliniske eller bildediagnostiske funn. Denne indikasjonen vurderes i en egen sak.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen: Multippel sklerose (MS) er en kronisk, immunmediert neurologisk sykdom som kjennetegnes av demyelinisering og aksonal degenerasjon i sentralnervesystemet. Sykdommen viser seg ved en rekke ulike neurologiske symptomer og funn som varierer over tid og gir ulik grad av invaliditet. De vanligste symptomene ved MS er synsforstyrrelser, problemer med motorikk, blære- og seksual-funksjonsforstyrrelser, smerter og andre sensitivetsforstyrrelser. Sykdommen gir ofte en uttalt utmattelse (fatigue) og ca. halvparten av pasientene får kognitive vansker. Det er to hovedforløp for sykdommen:

1. Det ene starter med relativt akutte forverringsepisoder (attakker) som går helt eller delvis tilbake i løpet av 4-8 uker, og kalles relapserende-remitterende MS (RRMS). Disse utgjør ca. 80-90 % av pasientene med MS. Omtrent halvparten vil imidlertid etter gjennomsnittlig 15-20 år utvikle et sekundært, kronisk progressivt forløp, med en gradvis forverring med økende funksjonstap uten klart definerte attakker. Dette kalles sekundær progressiv MS (SPMS).
2. Det andre hovedforløpet gjelder for en mindre gruppe MS-pasienter (ca. 10-20 %) som har såkalt primær, progressiv MS (PPMS), hvor symptomene helt fra begynnelsen av gradvis (over minst 12 måneder) øker i antall og intensitet, uten attakker. En mindre andel pasienter med PPMS kan oppleve angrep og/eller pågående sykdomsaktivitet som kan påvises ved MR-undersøkelse.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 26 QALYs for PPMS.

Om behandling av PPMS: Det finnes en «Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, angrep- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose» fra Helsedirektoratet, sist revidert i 2017. I henhold til denne retningslinjen bør pasienter med PPMS hvor det er klinisk eller MR-holdepunkt for inflammatorisk sykdomsaktivitet vurderes for sykdomsmodulerende legemiddelbehandling (DMT). Rituximab har vært brukt off-label til dette formålet ved enkelte behandlingssteder i Norge, da det inntil nylig ikke har vært godkjente legemidler til denne indikasjonen. Okrelizumab fikk norsk og europeisk MT den 08.01.2018 og er per i dag det eneste legemidlet som har godkjent indikasjon for denne pasientgruppen.

Okrelizumab er et monoklonalt antistoff som selektivt binder CD20-uttrykkende B-celler. CD20 er et antigen på celleoverflaten som finnes på pre-B-celler, modne og hukommelses-B-celler, men som ikke uttrykkes på lymfoide stamceller og plasmaceller.

Den innledende dosen gis som to separate intravenøse infusjoner; med et intervall på to uker. De påfølgende dosene gis som enkeltstående intravenøse infusjoner hver 6. måned. Den første påfølgende dosen skal administreres seks måneder etter den første infusjonen av innledende dose. Det skal være et minimumsintervall på 5 måneder mellom hver dose med okrelizumab.

De vanligste bivirkningene er infusjonsrelaterte reaksjoner (særlig under den første infusjonen), nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, influensa, hodepine, redusert immunglobulin M i blodet, og urinveisinfeksjon hos pasienter som ble behandlet med okrelizumab.

Det er i dag altså ingen annen godkjent aktiv behandling mot PPMS. Som nevnt i avsnittet over, bør DMT vurderes hos PPMS-pasienter med holdepunkter for inflammatorisk sykdomsaktivitet. Det er imidlertid ikke etablert en felles praksis på dette området og all behandling har vært off-label (rituksimab). Autolog stamcelletransplantasjon er en behandlingsmetode som regnes som utprøvende behandling fordi det per i dag ikke foreligger tilstrekkelig effektdokumentasjon for metoden.

Effektdokumentasjon: Det antas at okrelizumab ikke vil fortrenge noen eksisterende medikamentell behandling, men komme i tillegg til dagens symptomatiske behandlingsstrategi (i form av livsstilsendringer, fysioterapi og diverse legemiddelbehandling). SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er symptomlindrende støttebehandling (BSC). Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (ORATORIO), hvor pasientene ble behandlet med enten Ocrevus eller placebo (med ev. tillegg av annen symptomlindrende støttebehandling i begge studiearmene). Behandling med Ocrevus viste signifikant bedre effekt sammenliknet med placebo, dvs. en mindre andel av pasientene i Ocrevus-armen hadde vedvarende sykdomsprogresjon gjennom 12 uker sammenliknet med pasientene i placebo-armen (målt som forverring i uførhet etter EDSS-skalaen).

SLV vurderer at studiepopulasjonen i ORATORIO i stor grad gjenspeiler relevant norsk pasientpopulasjon, dvs. pasienter med tidlig PPMS og inflammatorisk sykdomsaktivitet, som er den gruppen man vil forvente vil bruke okrelizumab.

Behandlingsalternativ: Rituksimab er et annet anti-CD20-antistoff som har blitt benyttet i behandlingen av MS uten at det foreligger markedsført indikasjon (off-label bruk). Det foreligger ikke MT for denne indikasjonen i Europa eller USA. Rituksimab har flere andre godkjente indikasjoner innenfor behandling av non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi, revmatoid artritt, granulomatose med polyangitt og mikroskopisk polyangitt. Rituksimab har vært brukt off-label til dette formålet ved enkelte behandlingssteder i Norge, men det er ikke etablert en felles praksis på dette området. Roche har i en henvendelse til Bestillerforum datert 16.07.18 (vedlegg 5) påpekt at ikke alle anti-CD20-behandlinger er like og at i en svensk studie fikk pasientene ufullstendig B-celledeplesjon med rituksimab. Vi har fra Nasjonal kompetansetjeneste for MS fått en vurdering (vedlegg 6, datert 20.08.2018) som oppsummerer at for PPMS er det sannsynlig at rituksimab og okrelizumab har likeverdige behandlingseffekt, og at det er mediert ved en selektiv deplesjon av CD20-positive celler. Nasjonal kompetansetjeneste for MS pekte på at det med rituksimab var vist en reduksjon i økt invaliditet. For PPMS tyder dokumentasjonen på best behandlingseffekt hos yngre pasienter, og pasienter med kliniske og/eller radiologiske tegn til fortsatt inflammatorisk

aktivitet i sykdommen. Dokumentasjonen om sikkerhet og bivirkninger vil i noen aspekter favorisere rituksimab, fordi rituksimab har vært på markedet svært lenge, og har vært prøvd ut i store pasientgrupper, blant annet med autoimmun reumatologisk sykdom.

Dokumentasjonen vil i andre aspekter favorisere okrelizumab, fordi innhenting av data om bivirkninger av MS-behandling med okrelizumab er bedre standardisert og sikret i fase 3-studier. Dokumentasjonen på effekt er kvalitativt bedre for okrelizumab, i kraft av publiserte fase 3-studier, mens dokumentasjonen på klinisk og radiologisk effekt er knyttet til omfattende «real world data» for rituksimab, i tillegg til fase II-studie.

Okrelizumab er mer humanisert enn rituksimab, og kan derfor gi mindre infusjonsreaksjoner. Fagdirektørene har fått opplyst at alvorlige infusjonsreaksjoner ikke er et uttalt problem ved bruk av rituksimab. De fleste har lite eller ingen ubehag ved infusjonen.

Det synes per i dag ikke å være tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til å sammenligne og konkludere om de ulike anti-CD20-antistoffene og om dosering har en betydning. Bestillerforum har bestilt en fullstendig metodevurdering hvor rituksimab er inkludert. Folkehelseinstituttet (FHI) har fått oppdraget, jf. ID2018_004.

Helseøkonomi: SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av okrelizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. SLV mener dette er de mest sannsynlige resultatene av analysen (maks-AUP u/mva):

	Okrelizumab	BSC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	12 916 206 ¹	11 819 312	1 096 894
Totale QALYs	3,34	2,74	0,60
Merkostnad per vunnet QALY (IKER)	1 823 196		

Tabell 1 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) (maks-AUP u/mva)

Roche har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for okrelizumab. Merkostnad for okrelizumab sammenliknet med BSC ved bruk av rabatterte pris (uten mva.) er ■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Budsjettvirkningen er anslått å være mellom ca. ■■■ millioner og ■■■ millioner NOK med dagens tilbudte LIS-pris inkl. mva. (behandlingskostnader inkludert). Dersom kun legemiddelkostnaden (LIS-AUP inkl. mva) inkluderes i beregningene, er budsjettvirkningen av å innføre Ocrevus antatt å være mellom ca. ■■■ millioner og ■■■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

Roche har i en kommentar (vedlegg 4) påpekt at de mener SLV har overestimert budsjettvirkningene siden SLV tar utgangspunkt i at flere pasienter har PPMS enn det Roche har beregnet.

¹ Kostnader i et livsløpsperspektiv

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med MS som får denne typen behandling, samt LIS-anbudspriser og LIS-anbefalinger. Sykdomsmodifiserende legemidler ved MS har en årlig omsetning på om lag 850 millioner kroner. SLV har i et oppdatert notat (vedlegg 3) beregnet at merkostnad per år for hver pasient behandlet med okrelizumab i stedet for rituksimab vil med dagens pris være [REDACTED] NOK. For rituksimab, som er vesentlig rimeligere enn okrelizumab (Ocrevus®), har det nylig kommet konkurranse fra biotilsvarende legemidler, og det kan forventes ytterligere prisnedgang.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. I tillegg har fagdirektørene sett hen til Produktansvarsloven og innspill fra klinikere.

I denne saken bør det være relevant å vurdere dokumentasjonen ikke bare for legemidler med registrert indikasjon for en pasientgruppe, men også for andre legemidler med god dokumentasjon for et gunstig effekt/risikoforhold for den aktuelle pasientgruppen. Slik dokumentasjon kan omfatte blant annet fase II-studier og registerdata, i tillegg til eventuelle fase III-studier. Det finnes ingen direkte sammenligningsstudie, og ingen fase 3 studie på rituksimab. I Sverige brukes rituksimab til denne pasientgruppen. Det foreligger (svenske) registerdata. Ut fra tilgjengelig dokumentasjon kan det forventes effekt av både okrelizumab og rituksimab.

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår er i sjikt av det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og at komparator er BSC. Imidlertid kan altså rituksimab fremstå som et behandlingsalternativ. All den tid at en innføring av okrelizumab kan få betydelige budsjettkonsekvenser anbefaler fagdirektørene at metoden ikke innføres nå, men at det gjøres en ny vurdering når FHI har utarbeidet en fullstendig metodevurdering.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske	Ja.

	Metode	Kommentar
	praksisen?	
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Folkehelseinstituttet utarbeider en fullstendig metodevurdering som inkluderer rituksimab og okrelizumab.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Rituksimab er tatt i bruk. Blir bruk av rituksimab erstattet med Ocrevus®, vil det få budsjettkonsekvenser.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

1. Link til rapport: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Okrelizumab_PPMS%20-%20Oppdatert%20hurtig%20metodevurdering.pdf
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Oppdatert notat fra Statens legemiddelverk, datert 26.06.2018 – link: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20Ocrevus%20\(RMS\)%20oppdatert%20budsjettkonsekvens_ny%20pris.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20Ocrevus%20(RMS)%20oppdatert%20budsjettkonsekvens_ny%20pris.pdf)
4. Kommentarer fra Roche mai 2018 - Link: https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/ID2016_100_Kommentarer%20produzent.pdf
5. Innspill til Bestillerforum fra Roche datert 16.07.2018
6. Kommentar fra Nasjonalt kompetansetjeneste for MS datert 20.08.2018
7. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

Logg og tidsbruk for metodevurderinger - Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemoder.no	05.12.16
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	13.06.16/23.01.17
Kontakt med produsent opprettet	04.11.16
Dokumentasjon mottatt	16.01.17
Start metodevurdering	
Fagekspertes kontaktet første gang	24.03.17
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	19.03.18
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	09.05.18
Dato for klarert i Bestillerforum	14.05.18
Dato mottatt i RHF-ene	14.05.18
Dato for supplerende opplysninger	Siste gang: 14.03.18
Dato for ny pris gitt	01.05.2018
Dato for oppdatert prisnotat	26.06.2018
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	30 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	478 dager ²

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF

² 357 dager i påvente av MT

Vedlegg 2 logg ID2016_100 Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose



Bestillerforum RHF
Sekretariatet for Nye metoder
Helse Sør-Øst RHF
Parkgata 36
2317 Hamar

Sendes via e-post til nyemetoder@helse-sorost.no

16. juli 2018

Off label-behandling ved multippel sklerose (MS)

Vi viser til Bestillerforums beslutning 25. juni 2018 om unntak på gruppenivå for behandling med rituksimab ved multippel sklerose (MS).

Vi er enige i at denne saken reiser noen prinsipielle problemstillinger, slik Bestillerforum selv har anført. Vi tror det vil være nyttig for begge parter med et møte oss imellom. I møtet ønsker vi å bidra til å opplyse saken, slik at Bestillerforum kan gjøre sine vurderinger på et best mulig grunnlag.

Den aktuelle beslutningen omfatter Roches legemiddel MabThera (rituksimab) direkte. Vi vet at Bestillerforum ønsker å tilby pasienter behandlinger som er så gode som mulig. I den forstand forstår vi også at Bestillerforum ikke ønsker å begrense tilgang til behandling som kan være effektiv i MS.

Det er i dag 13 godkjente legemidler for behandling av MS i Norge. Etter vårt synspunkt er systematisk bruk utenfor indikasjon, når godkjente og gode alternativ finnes, problematisk. Det underkjenner verdien av randomiserte kontrollerte kliniske studier for å dokumentere både effekt og sikkerhet og den regulatoriske prosessen som kreves for å få et legemiddel godkjent for en gitt indikasjon. Disse prosessene er til for pasientens sikkerhet. Vi som legemiddelfirma kan ikke avvike fra disse standardene. I beslutningen skriver Bestillerforum «Roche har ikke søkt om markedsføringstillatelse (MT) for bruk av rituksimab ved MS, rituksimab har derfor ikke MT».

Slik kan det skapes et inntrykk av at en søknad er alt som står i veien for at rituksimab kan få MS som godkjent indikasjon. Dette er ikke riktig. Vi har forsøkt å rette opp i denne misforståelsen tidligere ved å be om et møte, men har ikke fått tilbakemelding på vår henvendelse.

For å skape en felles forståelse vil vi gi en kort oppsummering av utviklingsprogrammet for rituksimab i MS.

- Rollen til B-celler i sykdomsutviklingen av MS ble først kjent på begynnelsen av 2000-tallet.
- På den tiden var rituksimab det eneste molekylet rettet mot B-celler i vår portefølje. Derfor ble rituksimab benyttet for å undersøke «proof-of-concept» for anti-CD20-behandling i MS.
- Disse tidlige studiene ga blandede resultater. En mindre fase II-studie, HERMES, i attackvis MS var positiv, mens en større fase II/III-studie, OLYMPUS, i primær progressiv MS var negativ. Med det nivået av investering som trengs for å utvikle et legemiddel ble det dermed gjort et valg om å se til alternativer som hadde høyere sannsynlighet for å møte de regulatoriske kravene.
- I mellomtiden ble okrelizumab utviklet, en medisinsk og teknologisk videreutvikling, som er en humanisert anti-CD20-behandling med en virkningsmekanisme for B-celle depleksjon som skiller seg fra rituksimab.
- Da det skulle bestemmes hvordan utviklingsprogrammet i MS skulle videreføres (2010), ble okrelizumab valgt fordi det var humanisert og hadde en lavere risiko for å generere anti-medisin antistoffer (ADAs). Lave verdier av ADA er spesielt viktig i MS, en kronisk sykdom som behandles kontinuerlig med monoterapi.

Vi håper dette er klargjørende for Roches valg i utviklingsprosessen. Ocrevus (okrelizumab) har vist signifikant effekt i både attackvis MS (OPERA) og i primær progressiv MS (ORATORIO), og har blitt godkjent både av europeiske legemiddelmyndigheter og Legemiddelverket. I dag er over 50.000 pasienter behandlet med Ocrevus mot MS, hvorav cirka 3000 i kliniske studier.

Både våre egne data og observasjonsstudier tilsier at rituksimab kan ha effekt i MS, men det finnes ikke tilstrekkelig dokumentasjon for å si noe sikkert om hvor stor den eventuelt er. En uavhengig organisasjon i USA, Institute of Clinical and Economic Review, gjennomførte en fullstendig metodevurdering av alle legemidler for MS i 2017, i tillegg til rituksimab. Konklusjonen var at evidensnivået for rituksimab var lovende, men inkonklusivt, både for PPMS og RMS.

I en studie fra Sverige fikk opptil 33 prosent av MS-pasienter ADA ved behandling med rituksimab (Dunn et al., 2017). Nesten halvparten av disse pasientene fikk ufullstendig B-celledepleksjon med rituksimab. Våre data fra OPERA og ORATORIO har vist at pasienter med ufullstendig B-celledepleksjon har signifikant verre utfall på reduksjon i sykdomsprogressjon enn de som ikke har det.

I denne sammenhengen er det verdt å merke seg at ikke alle anti-CD20-behandlinger er like. Ocrevus har vist ADA i mindre enn 1 prosent av pasienter, og på bakgrunn av dette er det grunn til å anta at Ocrevus har bedre potensial for å gi langtidseffekt for MS-pasienter enn rituksimab.

Roche har også andre anti-CD20-behandlinger som er i bruk i dag. Obinutuzumab har i direkte sammenlignende studier vist bedre effekt enn rituksimab i for eksempel follikulært lymfom (Marcus et al., 2017). I tillegg har det i andre studier vist effekt i pasienter som er refraktære til rituksimab (Sehn et al., 2016). Dette viser at data fra ulike anti-CD20 medikamenter kan ha ulik klinisk effekt, og at data fra et legemiddel ikke kan ekstrapoleres til andre anti-CD20 medikamenter.

Både Roche og Bestillerforum har et ønske om å tilby pasienter best mulig behandling. Som utvikler og

produsent av både MabThera og Ocrevus har vi et ønske om å komme i dialog og diskutere blant annet følgende:

- Hvordan kan norske pasienter sikres tilgang til trygg og effektiv behandling ved både RMS og PPMS?
- Verdien av klinisk forskning og den regulatoriske prosessen for fremtidig behandling av MS
- Bringe klarhet i hvordan vi best skal forholde oss til de ulike prosessene som pågår på MS-feltet (Folkehelseinstituttets fullstendige metodevurdering, Legemiddelverkets metodevurdering av Ocrevus, beslutninger rundt bruk av MabThera).

Vi håper på et møte og ser frem til deres tilbakemelding.

Med vennlig hilsen,

Roche Norge AS

Rajji Mehdwan
Administrerende direktør

Kopi *Statens legemiddelverk*
Helse- og omsorgsdepartementet
MS-forbundet
Dagens Medisin
Legemiddelindustriforeningen (LMI)

Bestillerforum RHF

Sekretariatet for Nye metoder

Helse Sør-Øst RHF

Parkgata 36

2317 Hamar

20. august 2018

Sendes via e-post til fagdirektør Helse Vest, Baard-Christian Schem

Merknader til brev fra Roche Norge AS til Bestillerforum,

datert 16. juli 2018

25. juni i år sendte Roche et brev til Bestillerforum med henvisning til Bestillerforums beslutning om unntak på gruppenivå for behandling med rituksimab ved multipel sklerose (MS).

Jeg har de følgende merknader til hva som omtales i dette brevet:

Vedrørende «underkjennelse» av fase 3-studier

Når helseforetakene skal sørge for at en pasientgruppe får best mulig behandling innenfor de organisatoriske og økonomiske rammer samfunnet har satt, må vurderingen knyttes til hvilke data som foreligger på behandlingseffekt, bivirkninger og sikkerhet. Det må bety at foretakene må vurdere dokumentasjonen ikke bare for legemidler med registrert indikasjon for en pasientgruppe, men også for andre legemidler med god dokumentasjon for et gunstig effekt/risikoforhold for den aktuelle pasientgruppen. Slik dokumentasjon kan omfatte blant annet fase II-studier og registerdata, i tillegg til eventuelle fase III-studier. I motsetning til hva som står i det aktuelle brevet mener jeg at dette ikke betyr en underkjennelse av fase 3-studiene.

Fordeler og ulemper med registerdata vs. fase 3

En ulempe med bruk av registerdata er mindre enhetlige pasientmaterialer og større forskjeller i registrering av data, både kliniske, radiologiske, og laboratoriedata. Fordelen med registerdata er at

en får registrert effekt og bivirkninger i et stort pasientmateriale, og i en setting som er mye nærmere vanlig klinisk praksis, enn hva en oppnår i fase 3-studier. Når det gjelder sikkerhet, er en fordel med fase 3-studier at det er bedre sikret at en får registrert alle bivirkninger i studieperioden. En ulempe med fase 3 –studier er at registreringer oftest forekommer over et kort tidsrom, med uvanlig tett oppfølging, og på en pasientgruppe hvor eventuelle risikofaktorer i høy grad er selektert bort. Dette gjør at sjeldne bivirkninger, eller bivirkninger som kommer senere enn to år etter behandlingsstart, og bivirkninger på en gruppe som var ekskludert fra fase 3-studien ikke kommer fram. Vi så nylig et eksempel på slike faremomenter når den immunmodulerende MS-medisinen Daklizumab (Zinbryta) måtte trekkes fra markedet.

Vedrørende tidligere fase II/III studier av rituksimab

I det aktuelle brevet til Beslutningsforum er det angitt at: *«disse tidlige studiene ga blandede resultater. En mindre fase II-studie, HERMES, i attackvis MS var positiv, mens en større fase II/III-studie, OLYMPUS, i primær progressiv MS var negativ. Med det nivået av investering som trengs for å utvikle et legemiddel ble det dermed gjort et valg om å se til alternativer som hadde høyere sannsynlighet for å møte de regulatoriske kravene.»*

Det er riktig at de tidlige resultatene på RRMS ved behandling med rituksimab var entydig positive, blant annet i en fase II –studie. Det blir feil å blande dette sammen med resultatene fra en studie på en annen pasientgruppe (PPMS), og å kalle dette for «blandede resultater». Det blir også feil å kun kalle resultatene ved Olympus-studien på PPMS negative. Sammenlignet med behandling med placebo ga behandling med rituksimab ga en reduksjon på 8.3 prosentpoeng ($p=0.14$) i andelen med 12-ukers bekreftet øket invaliditet, mens tilsvarende resultat i studien med ocelizumab (Oratorio) var på 6.4 prosentpoeng ($p=0.03$)^{1,2}. I forhåndsplanlagte tilleggs-analyser var det i Olympus-studien en signifikant forebyggende effekt mot invaliditetsutvikling i undergrupper av PPMS-pasientene (alder under 51 og de med kontrastladende MR-lesjon(er)), og en sterkere forebyggende effekt hos MS-pasienter som fylte begge disse kriteriene (HR 0.33)¹.

Betydningen av anti-medisin antistoffer (ADAs) for rituximab og ocrelizumab

Det er i det aktuelle brevet fra Roche angitt at *«Lave verdier av ADA er spesielt viktig i MS, en kronisk sykdom som behandles kontinuerlig med monoterapi»*, og *«I en studie fra Sverige fikk opptil 33 prosent av MS-pasienter ADA ved behandling med rituksimab»*³. *«Nesten halvparten av disse pasientene fikk ufullstendig B-celledepleksjon med rituksimab. Våre data fra OPERA og ORATORIO har vist at pasienter med ufullstendig B-celledepleksjon har signifikant verre utfall på reduksjon i sykdomsprogresjon enn de som ikke har det.»*

I denne sammenhengen er det verdt å merke seg at ikke alle anti-CD20-behandlinger er like. Ocrevus har vist ADA i mindre enn 1 prosent av pasienter, og på bakgrunn av dette er det grunn til å anta at Ocrevus har bedre potensial for å gi langtidseffekt for MS-pasienter enn rituksimab.»

Det er riktig at en vesentlig del av MS-pasienter behandlet med rituksimab (6-37 % av pasientene i ulike studier) utvikler ADAs^{1,3-5}. Pasientandelen med antistoffer synker med økende behandlingsslengde³. Det har ikke blitt funnet noen klar korrelasjon med klinisk effekt, eller med forekomst av bivirkninger³. Ved behandling med ocrelizumab er det påvist medikament-bindende antistoffer hos 0.4-1.9 % av pasientene^{2,6}. Det er vanskelig å sammenligne tallene direkte, på grunn

av målemetoder med mulig ulik sensitivitet i disse studiene, men dataene tyder på at ocrelizumab, som er mere humanisert, har et mindre immunogent potensiale enn rituksimab. Den kliniske betydningen av dette er fortsatt usikker, i likhet med den kliniske betydningen av utviklingen av antistoffer ved andre anti-CD20 behandlinger.

I sum er min vurdering at det er god dokumentasjon for en god behandlingseffekt, med en lav forekomst av alvorlige bivirkninger og en lav belastning for pasientene, både for ocrelizumab og rituksimab ved attakkpreget MS (RRMS). For PPMS tyder dokumentasjonen på best behandlingseffekt hos yngre pasienter, og pasienter med kliniske og/eller radiologiske tegn til fortsatt inflammatorisk aktivitet i sykdommen. Dette vil gjelde for både rituksimab og ocrelizumab. Disse legemidlene har mest sannsynlig i høy grad lik behandlingseffekt, som er mediert ved en selektiv depleksjon av CD20-positive celler. Dokumentasjonen for disse legemidlene har ulike styrker/svakheter, både når det gjelder effekt, bivirkninger, og sikkerhet. Dokumentasjonen på sikkerhet og bivirkninger vil i noen aspekter favorisere rituksimab, fordi rituksimab har vært på markedet svært lenge, og har vært prøvet ut i store pasientgrupper, blant annet med autoimmun reumatologisk sykdom. Dokumentasjonen vil i andre aspekter favorisere ocrelizumab, fordi innhenting av data om bivirkninger av MS-behandling med ocrelizumab er bedre standardisert og sikret i fase 3-studier. Dokumentasjonen på effekt er kvalitativt bedre for ocrelizumab, i kraft av publiserte fase 3-studier, mens dokumentasjonen på klinisk og radiologisk effekt er knyttet til omfattende «real world data» for rituksimab, i tillegg til fase II-studie.

Med vennlig hilsen

Lars Bø

Overlege/professor

Leder for Nasjonal kompetansetjeneste for MS

Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus/Universitetet i Bergen

1. Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol* 2009;66:460-471.
2. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:209-220.
3. Dunn N, Juto A, Ryner M, et al. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler* 2018;24:1224-1233.
4. Bar-Or A, Calabresi PA, Arnold D, et al. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 2008;63:395-400.
5. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008;358:676-688.
6. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376:221-234.

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 14. mai 2018

Sak til beslutning: ID2016_100 Ocrelizumab (Ocrevus) til behandling av voksne pasienter med primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 11.05.2018 med tittel «Ocrelizumab (Ocrevus) til behandling av voksne pasienter med primær progressiv multippel sklerose (PPMS)»- oppdatert rapport.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 14.05.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Vi gjør oppmerksom på at Bestillerforum har utkvittert en tidligere versjon av rapporten, datert 25.04.2018. I den oppdaterte rapporten har Statens legemiddelverk gjort noe språklige justeringer og denne ble sendt ut kun til orientering.

Med vennlig hilsen
Lilly Shi
Spesialrådgiver

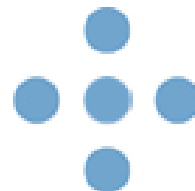
NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 482 69 808

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 125-2018 Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (ID2015_059)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23.1

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

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

1. *Okrelizumab (Ocrevus®)* innføres ikke til behandling av relapserende former for multipel sklerose.
2. Det gjøres en ny vurdering når Folkehelseinstituttet har ferdigstilt en fullstendig metodevurdering for MS, inkludert off-label behandlingen rituksimab.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772Sted/dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2015_059 Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at okrelizumab (Ocrevus®) ikke skal innføres til behandling av relapserende former for multipel sklerose. Videre anbefaler fagdirektørene at det gjøres en ny vurdering når Folkehelseinstituttet har ferdigstilt en fullstendig metodevurdering for MS, inkludert off-label behandlingen rituksimab.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt en hurtig metodevurderingen for okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multipel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller billediagnostiske funn. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av produsenten Roche. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Okrelizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multipel sklerose med aktiv sykdom definert ved kliniske eller billediagnostiske funn. Okrelizumab er plassert i kategori 3 i LIS-anbudet av LIS spesialistgruppen, det vil si at okrelizumab skal kun brukes hos pasienter med høyaktiv sykdom. Okrelizumab er også godkjent til behandling av tidlig primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Denne indikasjonen vurderes i en egen sak.

Fra metodevurderingen og oppdatert notat

Om sykdommen: Multippel sklerose (MS) er en kronisk inflammatorisk neurologisk sykdom som medfører gjentatte angrep med symptomer og neurologiske utfall fra ulike deler av sentralnervesystemet. Sykdommen har en progressiv karakter. Vanlig diagnostidspunkt er omkring 30 års alder. MS er en sykdom med et uforutsigbart og varierende forløp. Omtrent 85 % av MS-pasientene har relapsende-remitterende MS (RRMS), som innebærer gjentatte angrep som går helt eller delvis tilbake. Disse angrepene oppstår i gjennomsnitt en eller to ganger i året der det assosieres med inflammasjon og utvikling av nye lesjoner. Etterhvert, ofte etter 15 - 20 år, vil mange med RRMS få en gradvis forverring med økende funksjonstap med eller uten angrep, dette kalles sekundær progressiv MS (SPMS). Per i dag finnes det ingen kliniske, immunologiske, patogenetiske eller MR- kriterier for overgangen fra RRMS til SPMS, noe som betyr at SPMS ofte blir diagnostisert i etterkant, basert på sykdomshistorien. Når sykdommen går over i den progressive fasen reduseres inflammatorisk aktivitet. Begrepet relapsende MS (RMS) omfatter pasienter med enten RRMS, eller SPMS med angrep (4). En liten gruppe (ca. 10 %) følger et forløp med gradvis forverring uten angrep. Dette kalles primær progressiv MS (PPMS).

MS er en alvorlig, kronisk neurologisk sykdom som rammer sentralnervesystemet og som kan gi alvorlig funksjonssvikt og tap av leveår. Siden metodevurderingen er avgrenset til å vurdere omokrelizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator har SLV ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling av RMS: Målet med behandlingen av MS er å forbedre livskvaliteten, redusere varighet og hyppighet av sykdomsangrep og dermed potensielt hindre progressiv utvikling av funksjonssvikt. Tidlig diagnostilling og tidlig igangsetting av sykdomsmodulerende (forebyggende) behandling er viktig for å begrense omfanget av permanent funksjonsnedsettelse. Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer, sist oppdatert 30.05.2017, for diagnostikk, angrep- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose.

I de nasjonale retningslinjene er høy-aktiv sykdom definert som sykdom hvor det foreligger et eller flere angrep siste år, samt en eller flere demografiske, kliniske eller MR-markører som kan indikere dårligere prognose. Slike faktorer kan eksempelvis være ung alder ved debut, høy frekvens eller alvorlighet av angrep, restsymptomer etter angrep, samt omfang av funn ved MR.

Det er LIS-avtale for sykdomsmodifiserende legemidler ved MS. LIS-MS spesialistgruppe har som nevnt plassert følgende legemidler i kategori 3 (høyaktiv sykdom, infusjon og peroral behandling): alemtuzumab (Lemtrada®), natalizumab (Tysabri®), okrelizumab (Ocrevus®) og cladribin (Mavenclad®).

Okrelizumab er et monoklonalt antistoff som selektivt binder CD20-uttrykkende B-celler. CD20 er et antigen på celleoverflaten som finnes på pre-B-celler, modne og hukommelses-B-celler, men som ikke uttrykkes på lymfoide stamceller og plasmaceller.

Den innledende dosen gis som to separate intravenøse infusjoner; med et intervall på to uker. De påfølgende dosene gis som enkeltstående intravenøse infusjoner hver 6. måned. Den første påfølgende dosen på 600 mg skal administreres seks måneder etter den første infusjonen av innledende dose. Det skal være et minimumsintervall på 5 måneder mellom hver dose med okrelizumab.

De vanligste bivirkningene er infusjonsrelaterte reaksjoner (særlig under den første infusjonen), nasofaryngitt, øvre luftveisinfeksjon, influensa, hodepine, redusert immunoglobulin M i blodet, og urinveisinfeksjon.

Effektdokumentasjon: SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er alemtuzumab og natalizumab. Okrelizumab har i to kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn interferon beta- 1 (Rebif) på attackreduksjon og bremsing av sykdomsprogresjon. Resultater fra en indirekte sammenligning av studier i en nettverksmetaanalyse har ikke vist at okrelizumab har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet sammenlignet med alemtuzumab og natalizumab. For alemtuzumab og natalizumab er risikoen for alvorlige bivirkninger (uansett type), og for å avbryte behandling som følge av bivirkninger generelt tilsvarende som for okrelizumab.

SLV vurderer at pasientpopulasjonen var godt balansert mellom de ulike behandlingsgruppene, og var generelt lik den som kan forventes i norsk klinisk praksis, både med hensyn på alder, tid siden diagnose og grad av uførhet.

Behandlingsalternativ: Rituksimab er et annet anti-CD20-antistoff som har blitt benyttet i behandlingen av MS uten at det foreligger markedsført indikasjon (off-label bruk). Det foreligger ikke MT for denne indikasjonen i Europa eller USA. Rituksimab har flere andre godkjente indikasjoner innenfor behandling av non-Hodgkins lymfom, kronisk lymfatisk leukemi, revmatoid artritt, granulomatose med polyangitt og mikroskopisk polyangitt. Flere hundre pasienter bruker rituksimab til behandling MS (RMS og PPMS) i Norge. Bestillerforum har bestilt en fullstendig metodevurdering hvor rituksimab er inkludert. Folkehelseinstituttet (FHI) har fått oppdraget, jf. ID2018_004.

Helseøkonomi: SLV har ikke gjort en fullstendig helseøkonomisk analyse.

Okrelizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med legemidlene som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale for multippel sklerose (MS) til behandling av høyaktiv sykdom (kategori 3): alemtuzumab (Lemtrada®) og natalizumab (Tysabri®). Tysabri ble tatt i bruk før system for innføring av nye metoder ble etablert og mens det var på blåresept. Årskostnader for aktuelle legemidler (i denne sammenheng) som er i bruk på denne indikasjonen er:

- Alemtuzumab (Lemtrada®): [REDACTED]
- Natalizumab (Tysabri®): [REDACTED]
- Kladribin (Mavenclad®): [REDACTED]

Okrelizumab (Ocrevus®) og rituksimab er såkalte anti-CD20 legemidler. I denne oppstillingen inngår ikke rituksimab (Rixathon®) som koster [REDACTED] per år. Det er kommet en ny pris, jf. vedlegg 3, årskostnaden for okrelizumab (Ocrevus®) er da [REDACTED]. For rituksimab, som er vesentlig rimeligere enn alternativene i anbudet, har det nylig kommet konkurranse fra biotilsvarende legemidler, og det kan forventes ytterligere prisnedgang de kommende årene.

SLV skriver at en innføring av okrelizumab (Ocrevus®) vil ikke utvide bruken av sykdomsmodifiserende legemidler ved MS, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. De har da ikke vurdert at rituksimab som er uten MT for denne indikasjonen er i bruk.

Når det gjelder dosering over lang tid, har vi per i dag ikke eksakt kunnskap for alle legemidlene.

- For Mavenclad står det i metodevurderingen at etter fullføring av de to første årene med behandling skurer er det ikke nødvendig med ytterligere behandling med cladribin i år tre og fire. Ny behandlingsoppstart etter fjerde året har ikke blitt undersøkt.
- For Lemtrada kan det være aktuelt med påfølgende behandling etter de to første årene.
- For Tysabri står det i Felleskatalogen at behandling utover to år må overveies etter revurdering av nytte-risikoforholdet.
- For Ocrevus står det i metodevurderingen at de påfølgende dosene med okrelizumab gis som enkeltstående intravenøse infusjoner hver 6. måned.
- For rituksimab står det i nevro-legehåndboka at varighet av behandling vil variere med sykdommen.

Budsjettkonsekvensene vil påvirkes av vekst i antall pasienter med MS som får denne typen behandling, samt LIS-anbudspriser og LIS-anbefalinger. Sykdomsmodifiserende legemidler ved MS har en årlig omsetning på om lag 850 millioner kroner. Når SLV skriver i hurtig metodevurderingen at rimeligste alternativ skal velges, og at en innføring av metoden ikke har budsjettkonsekvenser av betydning er en bruk av rituksimab ikke vurdert. Som nevnt er det flere hundre pasienter som bruker rituksimab til behandling MS (RMS og PPMS) i Norge. SLV har i et oppdatert notat (vedlegg 3) beregnet at merkostnad per år for 250 pasienter behandlet med okrelizumab i stedet for rituksimab (Rixathon®) vil med dagens pris være om lag [REDACTED] NOK.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. I tillegg har fagdirektørene sett hen til Produktansvarsloven og innspill fra klinikere.

Det finnes ingen direkte sammenligningsstudie, og ingen fase 3 studie med rituksimab. I Sverige brukes rituksimab til denne pasientgruppen. Det foreligger svenske registerdata. Ut fra tilgjengelig dokumentasjonen kan det forventes tilsvarende effekt av okrelizumab og rituksimab. Okrelizumab er mer humanisert enn rituksimab, og kan derfor gi mindre infusjonsreaksjoner. Fagdirektørene har fått opplyst at alvorlige infusjonsreaksjoner ikke er et uttalt problem ved bruk av rituksimab. De fleste har lite eller ingen ubehag ved infusjonen. All den tid at en innføring av okrelizumab kan få betydelige budsjettkonsekvenser anbefaler fagdirektørene at metoden ikke innføres nå, men at det gjøres en ny vurdering når FHI har utarbeidet en fullstendig metodevurdering.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. SLV har vurdert om okrelizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med de fleste legemidlene som er anbefalt i gjeldende LIS-avtale.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Folkehelseinstituttet utarbeider en fullstendig metodevurdering som inkluderer rituksimab.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Rituksimab er tatt i bruk. Blir bruk av rituksimab erstattet med Ocrevus®, vil det få budsjettkonsekvenser.

	Metode	Kommentar
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Oppdatert notat fra Statens legemiddelverk, datert 26.06.2018 (Link: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20Ocrevus%20\(RMS\)%20oppdatert%20budsjettkonsekvens_ny%20pris.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Notat%20-%20Ocrevus%20(RMS)%20oppdatert%20budsjettkonsekvens_ny%20pris.pdf))
4. Link til rapport: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Okrelizumab_RMS%20-%20Hurtig%20metodevurdering.pdf

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 18. mai 2018

Sak til beslutning: ID2015_059 Okrelizumab til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (RMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske eller billeddiagnostiske funn.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 24.04.2018 med tittel «Okrelizumab til behandling av primær progressiv multippel sklerose», ID2015_059.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 14.05.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Lilly Shi
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 482 69 808

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemeter.no	02.02.15
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.03.15/23.01.17/09.03.18
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	16.01.17
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	24.04.18
Dato for klarert i Bestillerforum	18.05.18
Dato mottatt i RHF-ene	18.05.18
Dato for supplerende opplysninger	30.01.18
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	08.05.18/26.06.2018
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	7 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	463 dager

¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF

Vedlegg 2 logg ID2015_059 Okrelizumab (Ocrevus®) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 126-2018 Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) – oppfølging av beslutning i sak 19-2018 i Beslutningsforum (ID2017_001)

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23, 1. ledd
Saksdokumentene var ettersendt*

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 dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) – oppfølging av beslutning i sak 19-2018* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningsforum for nye metoder viser til beslutning i sak 19-2018 der Nusinersen (Spinraza®) ble innført til behandling av barn med spinal muskelatrofi (SMA) under en rekke gitte forutsetninger, der en av disse var alder 0 til fylte 18 år. Med bakgrunn i foreløpige erfaringer etter oppstart av behandling med Nusinersen (Spinraza®) til behandling av SMA, vurdering av ny effektdokumentasjon samt behov for bedre å synliggjøre vurderinger og begrunnelser for at nusinersen ikke innføres som en standardbehandling til alle pasienter med SMA gjøres følgende presiseringer:

- Beslutning i sak 19-2018 som gjaldt Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi opprettholdes.
- Beslutningsforum presiserer at dagens vilkår for bruk av Nusinersen (Spinraza®) bygger på eksisterende kunnskap om effekt ved ulike typer spinal muskelatrofi og for ulike aldersgrupper. Vilkårene kan endres ved ny dokumentasjon som tilsier dette.
 - Den nasjonale faggruppen kan utforme stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge.
- Beslutningsforum ber LIS gjenoppta forhandlingene med Biogen med sikte på ny pris senest innen 1. desember 2018.
- Beslutningsforum ber om at ordningen vurderes på ny, innen det er gått 12 måneder.

Stjørdal, 19. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) – oppfølging av beslutning i sak 19-2018*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772Sted/dato:
Stjørdal, 18.10.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

ID2017_001 Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi - oppfølging av beslutning i sak 19-2018 i Beslutningsforum

Anbefaling

Fagdirektørene viser til beslutning i sak 19-2018 der Nusinersen (Spinraza®) ble innført til behandling av barn med spinal muskelatrofi (SMA) under en rekke gitte forutsetninger, der en av disse var alder 0 til fylte 18 år. Med bakgrunn i foreløpige erfaringer etter oppstart av behandling med Nusinersen (Spinraza®) til behandling av SMA, vurdering av ny effektdokumentasjon samt behov for bedre å synliggjøre vurderinger og begrunnelser for at nusinersen ikke innføres som en standardbehandling til alle pasienter med SMA gjøres følgende presiseringer:

- Beslutning i sak 19-2018 som gjaldt Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi opprettholdes.
- Beslutningsforum presiserer at dagens vilkår for bruk av Nusinersen (Spinraza®) bygger på eksisterende kunnskap om effekt ved ulike typer spinal muskelatrofi og for ulike aldersgrupper. Vilkårene kan endres ved ny dokumentasjon som tilsier dette.
 - Den nasjonale faggruppen kan utforme stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge.
- Beslutningsforum ber LIS gjenoppta forhandlingene med Biogen med sikte på ny pris senest innen 1. desember 2018.
- Beslutningsforum ber om at ordningen vurderes på ny, innen det er gått 12 måneder.

Bakgrunn

Beslutningsforum har tidligere vurdert innføring av Nusinersen (Spinraza®) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) og besluttet at dette kan innføres, jf. sak 19-2018 (12.02.2018):

«Prisen som Biogen tilbyr er fortsatt svært høy, men av hensyn til pasientene kan nusinersen (Spinraza®) innføres til behandling av barn (0 til fylte 18 år) med spinal muskelatrofi under følgende forutsetninger:

- a. I avtalen med firmaet må det stå en klausul om rett til nye prisforhandlinger, dersom det skjer endringer i markedssituasjonen.
- b. Biogens tilbud innebærer at rabattert pris vil gjelde for alle doser som allerede er gitt så langt og for alle barn som innfrir de startkriterier som er satt.
- c. Det skal benyttes start- og stoppkriterier* som pasienter skal vurderes opp mot ved ev. oppstart av behandling og i det videre forløpet.
- d. Det skal etableres en nasjonal faggruppe med medlemmer fra alle regionssykehusene som blant annet skal vurdere de enkelte pasientene opp mot start-/stoppkriterier.
- e. Det skal etableres et medisinsk kvalitetsregister hvor alle pasienter som behandles med Nusinersen (Spinraza®) skal inngå.
- f. Oppstart av behandling skal skje ved Oslo universitetssykehus.
- g. Indikasjon for fortsatt behandling skal vurderes foran hver eneste injeksjon, det vil si minst hver fjerde måned.
- h. Ved tvil om det fortsatt er behandlingsindikasjon etter gjeldende start-/stoppkriterier skal injeksjonen ikke gis, og situasjonen vurderes av den nasjonale gruppen før beslutning om fortsatt behandling/seponering blir tatt.
- i. Uansett respons, skal fortsatt behandling av hver enkelt pasient vurderes av den nasjonale gruppen minst en gang årlig, det vil si minst i forbindelse med hver tredje injeksjon etter at oppstartsfasen med tre injeksjoner er fullført.
- j. Foreldre/nærmeste pårørende og - der det er relevant - pasienten må før oppstart av behandlingen være godt informert - skriftlig og muntlig - om hvordan effekt av behandlingen vil bli evaluert og hvordan beslutninger om å fortsette med eller seponere Nusinersen (Spinraza®) vil bli gjort.
- k. Ordningen skal evalueres etter seks måneder, og det skal da være nye forhandlinger basert på data fra medisinsk kvalitetsregister. Forhandlingene skal om mulig gjennomføres sammen med andre land, og man skal være sikret en pris som er lik eller lavere enn dagens pris og priser i tilsvarende land.»

I henhold til beslutningspunkt k skal ordningen evalueres etter seks måneder. Som del av denne evalueringen mottok de regionale helseforetakene (RHF-ene) den 1. oktober 2018 en oppdatert status fra Oslo universitetssykehus HF med redegjørelse av foreløpige erfaringer og om observert effekt av behandlingen så langt. Fagdirektørene vil her vurdere om evalueringen bør ha betydning for den tidligere beslutningen i Beslutningsforum.

I tillegg har RHF-ene fra Statens Legemiddelverk (SLV) mottatt en oppsummering og vurdering av effekt av en observasjonsstudie ved Stanford University. Fagdirektørene vil nedenfor gi en anbefaling for om denne kunnskapsoppsummeringen vil ha betydning for den tidligere beslutningen i Beslutningsforum.

Staten v/Helse og omsorgsdepartementet (HOD) er sammen med de fire regionale helseforetakene stevnet for Oslo tingrett av SMA Norge (representert ved advokatfirmaet Lippestad), som ønsker gyldigheten av beslutning (sak 19-2018) i Beslutningsforum prøvd. Dette er knyttet til aldersbegrensningen. Fagdirektørene vil her gjøre en vurdering hvordan bakgrunnen for alderskriteriet skal forstås.

Vurderinger

En viktig bakgrunn for denne vurderingen er det eksepsjonelle prisnivået som leverandøren krever for Spinraza®.

Alderskriteriet

Fagdirektørene vil her vise at det ikke har vært et hensikt å diskriminere gruppen av pasienter fra fylte 18 år, men at det med utgangspunkt i det tilgjengelige dokumentasjonsgrunnlaget var dokumentert effekt av behandlingen hos barn med spinal muskelatrofi.

Det er viktig å skille mellom to helt forskjellige typer bruk av alder som kriterium for å gi en behandling:

1. Alder som prioriteringskriterium kan brukes med den begrunnelse at en yngre person vil få nytte av gitt effekt av behandlingen lengre enn en eldre. F.eks. vil det å sette inn en kunstig hjerteklaff forventes å gi nytte over flere år for en 60-åring enn en 85-åring. Det er ikke denne type begrunnelse som er brukt for aldersgrensen i Spinraza-saken.
2. Aldersgrense brukes som et kriterium for å selektene de pasientene som har høyest sannsynlighet for effekt. En aldersgrense på 18 år – som ett av kriteriene - er derfor ikke begrunnet med at 18-åring er «for gamle», men at SMA hos de som er 18 år eller eldre har et annet forløp på gruppenivå enn hos de som er yngre, med lavere sannsynlighet for effekt.

Det viktigste i denne aktuelle saken er imidlertid at for den voksne gruppen er det manglende dokumentasjon av effekt av Spinraza®.

Hvis man hadde hatt en annen sykdom der det var dokumentert nytte for voksne, men ikke for barn, og sykdommens biologi underbygget at behandlingen sannsynligvis ville virke dårligere hos barn, kunne man godt tenkt seg at man hadde en aldersgrense som reservert behandlingen for de over aldersgrensen.

Et eksempel på en slik vurdering er at man tilbyr mammografiscreening for kvinner i aldersgruppen 50-69 år, ikke til kvinner under 50.

Systemet for nye metoder er bygget på at det skal utføres kunnskapsbaserte vurderinger basert på anerkjent vitenskapelig dokumentasjon av bl.a. en metodes effekt og sikkerhet før det tas beslutninger om å innføre nye metoder. Beslutningsforums avgjørelser gjøres på grunnlag av dokumentert effekt og sikkerhet, sykdommens alvorlighet samt kostnadene knyttet til den aktuelle metoden, jf. § 2 i Prioriteringsforskriften, som setter krav om «forventet nytte av helsehjelpen» og at «de forventede kostnader står i et rimelig forhold til tiltakets effekt». Det betyr at i saker om en behandling skal tilbys i den offentlige helsetjeneste generelt, og den aktuelle sak spesielt, er det den eller de som vil innføre behandlingsmetoden ved den aktuelle tilstand som må dokumentere tilstrekkelig effekt og god nok kostnadseffektivitet. Det er ikke slik at man kan kreve en behandling fordi det ikke er dokumentert at behandlingen ikke har effekt.

Når behandlingen, som i dette tilfelle er eksepsjonelt kostbar, slik at innføring vil ta ressurser fra andre pasienter, må Prioriteringsforskriftens §2 tillegges stor vekt.

Da Beslutningsforum bestemte at en aldersgrense på 18 år skal være et av kriteriene når man avgjør hvem som skal tilbys Spinraza[®], betyr det ikke at man mente at Spinraza[®] ikke kunne være nyttig for pasientgruppen over 18 år, eller i det minste for enkeltpasienter innenfor denne gruppen. Men det er ikke dokumentert hvor stor denne nytten eventuelt er, og vil ut fra sykdommens biologi sannsynligvis være klart mindre enn for yngre pasienter. Når kost-/nytteforholdet for de pasienter under 18 år som får tilbudet er i et grenseland hva gjelder kostnadseffektivitet, vil de over 18 år med sikkerhet komme utenfor en akseptabel kostnadseffektivitet. Det å tilby denne behandlingen til voksne, kommer da i strid med prioriteringsforskriftens § 2b.

Grunnlag for vurderinger i sak 19-2018

Fagdirektørene vil videre vise de vurderinger som ble gjort i sak 19-2018 og som ikke ble tilstrekkelig synliggjort i saksframlegget: I saken om nusinersen (Spinraza[®]) til behandling av spinal muskeltrofi ble det tatt utgangspunkt i tilgjengelig dokumentasjon.

Dokumentasjonsgrunnlaget, jf. hurtig metodevurdering ID2017_001 - Nusinersen (Spinraza[®]) ved behandling av spinal muskeltrofi (SMA), var basert på populasjoner med barn, jf. kap. 2.1.

Oversikt over relevante innsendte studier i metodevurderingen:

- ENDEAR-studien: pasienter med «early onset» pasienter, dvs. antakeligvis SMA type 1 (altså ingen voksne)
- CHERISH-studien: barn mellom 2 og 12 år.
- CS+CS10+CS2: barn 2-14 år. 3 pasienter var 15 år ved studiestart og 18 år ved studieslutt i CS2+CS12-studiene.
- NURTURE-studien: spedbarn

Ovennevnte studier ble avsluttet etter forholdsvis kort tid (ENDEAR etter 13 mnd. og CHERISH etter 15 mnd). Det finnes foreløpig ingen dokumentasjon på langtidseffekten av nusinersen (Spinraza®). Det pågår imidlertid studier nå; SHINE-studien med planlagt studieslutt august 2022.

Vurdering av i hvilken grad prioriteringskriteriene er oppfylt:

Alvorlighetskriteriet;

- Legemiddelverket vurderer SMA som svært alvorlig. Biogen har beregnet absolutt prognosetap (ATP) på 71 QALY for type I, 67 QALY for type II og 47 QALY for type III.

Nytte-kriteriet;

- Den generelle kliniske effekten ved behandling av SMA er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelsen.
- Effektdokumentasjon er undersøkt i små studier med begrenset pasientantall og kort oppfølgingstid. Effekt utover den observerte studieperioden må derfor estimeres. Dette medfører stor usikkerhet i datagrunnlaget.
- Det er i rapporten fra Statens legemiddelverk vist til at nusinersen (Spinraza®) har effekt hos pasienter med SMA type I og type II. Effekten av nusinersen (Spinraza®) ser ut til å være bedre jo tidligere man starter behandlingen. Det finnes ingen dokumentasjon på effekt av nusinersen for pasienter over 18 år.
- I CHERISH-studien var 3 pasienter 15 år ved studiestart og 18 år ved studieslutt. Det finnes ingen dokumentasjon på effekt av nusinersen for pasienter over 18 år.

Ressurskriteriet;

- Med forholdsvis små studier vil utfallet hos enkeltpasienter ha stor betydning for utfallet i den helseøkonomiske analysen. De helseøkonomiske analysene er derfor beheftet med stor usikkerhet. På tross av usikkerhet i den totale nytten av behandlingen, er det legemiddelprisen som påvirker kostnadseffektivitetsvurderingen mest.
- Med tilbudt pris fra Biogen, har Legemiddelverket beregnet merkostnad pr vunnet leveår til [REDACTED] for type I og [REDACTED] for type II.

Som beskrevet er disse beregningene svært usikre og Beslutningsforum har valgt å gjøre noen skjønnsmessige vurderinger i en totalvurdering av tiltaket. Dette er særlig knyttet opp til vurderinger av kvaliteten og usikkerheten ved dokumentasjonen, samt til de totale budsjettkonsekvensene (jf. notat om metodevurderinger for særskilte små pasientgrupper med svært alvorlig sykdom og notat prioriteringskriterier ved innføring av nye legemidler)

I Meld. St. nr. 34 (2015-2016) *Prioriterings-meldingen* fremgår at det vil kunne aksepteres lavere krav til dokumentasjon og at det også i visse tilfeller vil kunne aksepteres en høyere

ressursbruk for tiltak til særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Som eksempel nevnes barn med medfødte genetiske sykdommer der det ofte ikke finnes god dokumentasjon av nytten. Disse vurderingene lå til grunn for Beslutningsforums beslutning i sak 19-2018. Selv med disse mer lempelige krav til dokumentasjon var det ikke et akseptabelt forhold mellom effekt/nytte og kostnader ved å tilby nusinersen (Spinraza®) til voksne pasienter.

Å inkludere en gruppe der det ikke finnes dokumentasjon for effekt og sikkerhet er ikke i tråd med føringer gitt for system for Nye Metoder. Å tilby en pasientgruppe en så kostbar behandling som vi ikke vet om har tilstrekkelige effekt vil være feil i et prioriteringsperspektiv. Budsjettkonsekvensene vil ha betydelig betydning for prioritering mellom pasientgrupper. Ikke minst er det en risiko å åpne for bruk av metoder en ikke vet om kan ha uheldige effekter for pasientene. Det er altså i tillegg her en sikkerhetsdimensjon, vi vet lite om hvilke konsekvenser det kan ha å utvide bruken vi mangler effektdokumentasjon for.

Prioriteringsmeldingen slo fast at alder ikke er et selvstendig prioriteringskriterium. Meldingen slo samtidig fast at "Alder kan blant annet være relevant hvis den har betydning for risikoen ved eller effekten av den medisinske behandlingen. Alder kan også si noe om risikoen for ulike tilstander og om hvor alvorlig en tilstand kan forventes å bli." I tråd med dette har nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten lagt til grunn aldersnøytralitet som prinsipp. Med dette forstås: «Alder alene er ikke et kriterium ved innføring av nye metoder. Det er den aktuelle metodens eventuelle dårligere effektivitet eller økende bivirkninger/komplikasjoner med økende alder som vil måtte trekkes inn i den enkelte vurdering, ikke alder i seg selv.»

Fagdirektørene vurderte om prioriteringskriteriene ville gjøre det riktig å avgrense tilgangen til undergrupper med SMA (1, 2, 3), men vurderte at det ikke var tilrådelig, blant annet fordi det er svært krevende å definere grensen mellom type 2 og type 3.

Med dette utgangspunktet for en anbefaling til Beslutningsforum måtte fagdirektørene gjøre en avgrensing i tråd med dokumentasjonsgrunnlaget. Når dokumentasjonsgrunnlaget ikke var helt presis på aldergrensen, valgte fagdirektørene å inkludere den (alders)gruppen hvor det var dokumentert tilstrekkelig effekt, *med en betydelig sikkerhetsmargin*. Fagdirektørene presiserer at det ikke er åpnet for behandling med nusinersen (Spinraza®) for alle inntil fylte 18 år. Det skal benyttes start- og stoppkriterier som pasienter skal vurderes opp mot ved ev. oppstart av behandling og i det videre forløpet. I dette ligger også at hvert tilfelle (hver pasient) skal vurderes særskilt.

Status

SLV har gjort en vurdering av nye data fra Biogen (vedlegg 1) og en vurdering av foreløpige funn i Stanford-studiene, en observasjonsstudie på 21 voksne pasienter (vedlegg 2). I tillegg

har Oslo universitetssykehus (OUS) levert en beskrivelse av status etter et halvt års erfaring etter beslutningen (vedlegg 3 og 4).

Vurdering av ny effektdokumentasjon

SLV skriver at den tilgjengelige dokumentasjonen fra Stanford University gir en lite detaljert deskriptiv oppsummering av resultater fra en liten gruppe voksne pasienter. Dataene er ikke publisert, og SLV har ikke fått noe informasjon om studien utover det som står i et brev fra prof. May. Oppsummert indikerer resultatene at behandling med Spinraza® kan ha en effekt på voksne pasienter med SMA. Dette er i tråd med hurtig metodevurderingen.

Basert på resultatene i dette brevet er det ikke mulig å vurdere hvor *stor* denne nytten er for pasientene. Det er et begrenset antall pasienter som har fått behandling over en kort periode. SLV har ikke informasjon om baseline sammenlignet med rapporterte utfall, eller hvordan det ville gått med disse pasientene uten behandling. Det foreligger i denne sammenheng ikke noen vitenskapelige studier. Publisering av funn er forventet å skje denne høsten. Når den endelige, vitenskapelige studien foreligger, håper vi den inneholder tilstrekkelig informasjon til å vurdere forholdene mellom effekt og kostnad.

SLV har i tillegg gjort en vurdering av nye data de har mottatt fra Biogen.

[Redacted text block]

[Redacted text block] Studieresultatene Biogen leverte 21.03.2018, er fra datakutt 30.06.2017. Biogen opplyste ikke om disse dataene da SLV den 20.09.2017 spurte om oppdaterte data.

Status etter et halvt års erfaring

OUS beskriver hvordan de har organisert tilbudet og brukt kriteriene (vedlegg 3 og 4). OUS mener det kan bli relevant å vurdere stopp-kriteriene, da knyttet til når behandling skal evalueres. I tillegg beskriver OUS at de ikke har klart å skille ut noen med type 3 som ikke skulle få behandling når debut har vært før 3 år.

Det har generelt vært meldt om lite bivirkninger, men systematisk oversikt mangler. OUS trekker i tillegg fram en rapport hvor det beskrevet hydrocephalusutvikling som mulig følge av behandling med nusinersen. Så langt er det ikke registrert noen tilfeller i Norge.

I følge OUS er det foreløpig ikke ønskelig å revidere kriteriene. De behøver mer erfaring, og vil så diskutere dette i nasjonal faggruppe.

Oppsummering

Fagdirektørene opprettholder sin anbefaling om at nusinersen (Spinraza®) ikke gis som en standardbehandling til pasienter med SMA – men kun til barn under gitte forutsetninger (jf.

fastsatte kriterier). Dette begrunnet med at det er denne subgruppen som har dokumentert effekt av behandlingen.

- Det er ikke tilkommet ny effektdokumentasjon eller kliniske erfaringer så langt i Norge som tilsier at kriteriene bør endres.
- Erfaringene og oppsummeringen fra den nasjonale faggruppen når det gjelder presise utforming av stoppkriteriene, gjør at fagdirektørene mener den nasjonale faggruppen må kunne endre stoppkriteriene i samsvar med sine erfaringer.

Klare kriterier for hvem som skal få og ikke få behandling er viktig for å unngå geografiske og sosiale forskjeller. Fagdirektørene vil presisere at framtidig bruk vil vurderes til de typene av spinal muskelatrofi og de aldersgruppene der det er tilstrekkelig vitenskapelig dokumentert at dette har god nok effekt og kostnadseffektivitet.

Vedlegg:

1. Vurdering/oppfølging fra Statens legemiddelverk, sept. 2018, unntatt offentlighet iht. offlova § 13.1, jf. forvaltningslova § 13.1 -2) og off.lova § 23.1.
2. Vurdering Stanford-studien fra Statens legemiddelverk, sept. 2018
3. Status fra Oslo Universitetssykehus, okt. 2018, unntatt offentlighet, iht. offlova § 13.1, jf. forvaltningslova § 13.1 nr. 1 og off.lova § 12, c.
4. Vurdering av kriterier Oslo Universitetssykehus, okt. 2018, unntatt offentlighet iht. iht. offlova § 13.1, jf. forvaltningslova § 13.1 nr. 1 og off.lova § 12, c.

Vurdering av effekt av behandling med Spinraza på voksne pasienter

Oppsummering

Lippestad har oversendt et brev fra professor i nevrologi ved Stanford university med foreløpige resultater fra en observasjonsstudie på 21 voksne pasienter. Vår vurdering er at dette foreløpig ikke er tilstrekkelig dokumentasjon for en metodevurdering.

Bakgrunn

Om hurtig metodevurdering av legemidler

En hurtig metodevurdering er en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. I følge Prioriteringsmeldingen¹ skal et tiltaks prioritet øke i tråd med den forventede nytten av et tiltak, desto mindre ressurser tiltaket legger beslag på og i tråd med alvorligheten av tiltaket. Gjennom en hurtig metodevurdering vurderes og synliggjøres forholdet mellom hvor mye mer nytte pasientene får av tiltaket i forhold til ressursbruken, og hvor alvorlig sykdommen er.

Om tidligere vurdering og beslutning av Spinraza til behandling av pasienter med SMA.

Legemiddelverket publiserte en hurtig metodevurdering av Spinraza til behandling av pasienter med SMA i oktober 2017. Denne metodevurderingen ble lagt til grunn for forhandling med legemiddelfirmaet Biogen.

Legemiddelverket fastslo at det ikke forelå data på voksne pasienter med SMA. Vi gjorde en vurdering primært på bakgrunn av type SMA: type 1-3. Ut fra studiepopulasjonen- og resultater, kommer det frem at jo tidligere man starter, jo bedre effekt. Den eldste pasienten var 15 år og det var derfor ingen kliniske data på voksne. Norske kliniske eksperter var også enige i at Biogen kun har vist effekt på barn og utformet start-/stoppkriterier i henhold til dette. På bakgrunn av Legemiddelverkets metodevurdering og forhandling med Biogen besluttet Beslutningsforum 12. februar 2018 at behandling med Spinraza kan innføres i norske sykehus, med vilkår om at bruk skulle være for barn som innfridde de startkriterier som var satt².

Brev om effekt av Spinraza på voksne pasienter

Legemiddelverket har mottatt et brev fra professor i nevrologi John D. May med resultater fra en observasjonsstudie ved Stanford University. Brevet ble sendt fra Lippestad advokatbyrå til Beslutningsforum. Beslutningsforum har videresendt brevet til Legemiddelverket for en vurdering.

I brevet beskriver prof. May at de har behandlet 30 voksne pasienter som har fått tilgang på Spinraza kommersielt. Alder er 18-65 år med et gjennomsnitt på 37 år. 8 pasienter har SMA type II og 22 pasienter har SMA type III. Brevet oppgir at de finnes oppfølgingsdata på 21 pasienter som er fulgt opp i minst 4 måneder (1. evaluering er 2 mnd etter ladningsdose). Resultatene som er oppgitt for disse 21 pasientene har Legemiddelverket presentert i tabellen under.

¹ Meld. St. 34 (2015–2016) Verdier i pasientens helsetjeneste, Melding om prioritering

² Forslag til start- og stoppkriterier ble utarbeidet av et samlet fagmiljø. Deres forslag ble godkjent av fagdirektørene ved de regionale helseforetakene 22.02.2018.

	nusinersen	Natural history
HFMSE Hammersmith Functional Motor Scale	n=4 consistent slight average improvement	Predicting a decline of ~1 points during this period
6MWT 6-Minute Walk Test	n=7 very variable, but showed a slight decline in the first year	Predicting a more moderate decline of 10- 20 m during this period
RULM Revised Upper Limb Module	n=17 a mild consistent improvement	Predicting a decline of 0.5-1.5 points during this period
FVC Forced Vital Capacity	n=14 very variable and on average showed a slight decline	Predicting a more significant decline of 2-3 % during the period of observation
MIP Maximum Inspiratory Pressure	n=14 a consistent moderate improvement	Unavailable, but presumably showing at least a mild deterioration during this period
MEP Maximum Expiratory Pressure	n=14 a consistent moderate improvement	Unavailable, but presumably deteriorating at least a few cm during this period

Legemiddelverkets vurdering

Pasientpopulasjon

Stanford har behandlet totalt 30 voksne pasienter. De første startet tidlig i 2017 etter at Spinraza ble kommersielt tilgjengelig. I april 2018 har de data for 21 pasienter. Legemiddelverket vurderer at dette er svært få pasienter for å kunne vurdere hvor mye mer nytte pasientene får av behandlingen. Brevet inneholder heller ikke en detaljert beskrivelse av pasientkarakteristika.

Intervensjon

Prof. May angir at de totalt har gitt 148 doser med Spinraza i studien. Det er 4 startdoser per pasient som gis 2 måneder. Ganget med 30 pasienter blir dette 120 doser. Deretter er det kun 28 ekstra doser som er benyttet. Det betyr at i gjennomsnitt har de 21 pasientene fått oppstartsdoser (2 mnd) og en ekstra dose (4 måneder etter). Noen få pasienter kan ha blitt fulgt opp lenger, og noen kortere. Dette er en svært kort oppfølgingstid for å vurdere hvor stor nytten for pasientene er med behandling over et livsløp.

Komparator

Prof. May har fulgt opp pasientene i en observasjonsstudie. Siden studien ikke har kontrollarm vet vi ikke hvordan sykdomsutviklingen til disse pasientene ville vært uten behandling. Det er referert til

«natural history» data, men dette er ikke nærmere spesifisert og dermed umulig å verifisere. Derfor er det vanskelig å vurdere både de objektive og de subjektive responsene.

Utfall

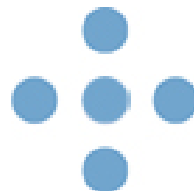
May har ikke kvantifisert de objektive responsene. Det er heller ikke fastsatt noe tidspunkt for når utfallene er målt. Legemiddelverket har derfor ingen informasjon om baseline sammenlignet med rapporterte utfall.

Konklusjon

Brevet fra prof. May gir en lite detaljert deskriptiv oppsummering av resultater fra en liten gruppe voksne pasienter. I følge prof. May har disse pasientene vist objektiv og subjektiv respons på behandlingen, og en effekt som er større enn historisk kontroll ville tilsi. Dataene er ikke publisert, og Legemiddelverket har ikke fått noe informasjon om studien utover det som står i brevet fra prof. May. Oppsummert indikerer resultatene at behandling med Spinraza kan ha en effekt på voksne pasienter med SMA, i tråd med Legemiddelverkets tidligere vurdering i Hurtig Metodevurdering av oktober 2017.

Det er imidlertid ikke mulig basert på resultatene i dette brevet å vurdere hvor *stor* denne nytten er for pasientene. Det er et begrenset antall pasienter som har fått behandling over en kort periode. Vi har ikke informasjon om baseline sammenlignet med rapporterte utfall, eller hvordan det ville gått med disse pasientene uten behandling.

Det er derfor ikke mulig å vurdere forholdet mellom den økte nytten over tid i forhold til ressursbruken. Legemiddelverket mener derfor de presenterte resultatene ikke er tilstrekkelig for å gjennomføre en hurtig metodevurdering av behandling med Spinraza for voksne pasienter med SMA.



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sak 127-2018 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 14. oktober 2018. Det er lagt inn fire nye metodevurderinger siden forrige oppdatering i september 2018 (merket med **gult**). I tillegg er det fem «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 14. oktober 2018 tas til orientering.

Stjørdal, 15. oktober 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 14 oktober 2018

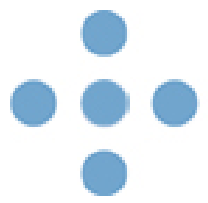
Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja

	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakraft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakraft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud

	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonakog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866	Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940	Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA	Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016_098	Yervoy+Opdivo komb.	Ipiliumumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfizomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskeltrofisme	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja

	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotoxumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidiekarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**	ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	ikke besluttet enda
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC_ ALK positiv	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000	Ikke besluttet enda

	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*	na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	Nei
	ID2017_074	Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovir	HIV	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	ikke besluttet enda
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	ikke besluttet enda
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	ikke besluttet enda
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	ikke besluttet enda
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	ikke besluttet enda
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	ikke besluttet enda
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000	ikke besluttet enda



Møtedato: 22. oktober 2018

Vår ref.:
2018/225

Saksbehandler/dir.tlf.:
Mette Nilstad – tlf. 917 18 308

Sted/Dato:
Stjørdal, 15.10.2018

Sak 128-2018 Eventuelt