



Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 23. september 2019

Kl.: 13.15 – 14.45

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen



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

Kopi:
Fagdirektører i de regionale helseforetakene
Elisabeth Bryn, Statens Legemiddelverk

Deres ref.

Vår ref.:
2019/32

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 16.09.2019

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. september 2019 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 23. september 2019 klokka 13.15
Møtested: 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 offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

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

Vedlegg



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 86 –2019 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 23. september 2019:

Saksnr.	Sakstittel
Sak 86 - 2019	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 87 - 2019	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 26. august 2019
Sak 88 - 2019	ID 2018_024 Enkorafenib (Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon – ny vurdering
Sak 89 - 2019	ID 2018_085 Levometadon (Levopidon®) til behandling av opioidavhengighet
Sak 90 - 2019	ID2019_037 Ustekinumab (Stelara®) til behandling til ulcerøs kolitt
Sak 91 - 2019	ID2019_017 Hydrokortison granulat (Alkindi®) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år)
Sak 92 - 2019	ID2018_021 Burosumab (Crysvita®) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH)
Sak 93 - 2019	ID 2018_027 Abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft
Sak 94 - 2019	ID2017_116 Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systematiske behandlinger
Sak 95 - 2019	ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom
Sak 96 - 2019	ID2018_130 Risankizumab (Skyrizi®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis
Sak 97 - 2019	ID2017_087 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)
Sak 98 - 2019	ID2019_011 Budesonid smeltetabletter (Jorveza®) til behandling av eosinofil øsofagitt
Sak 99 - 2019	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 100-2019	Referatsaker:

	1. Brev fra Gilead Sciences Norway AS datert 6. september 2019 vedr. Yescarta – CAR-T 2. Brev fra Roche Norge AS oversendt 9. september 2019 vedr. «innspill til fagdirektørene vedrørende beslutning om innføring av Ocrevus (ID2015_059) og Folkehelseinstituttets (FHI) metodevurdering “Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved RRMS - fullstendig metodevurdering”
Sak 101-2019	Eventuelt

Stjørdal, 16. september 2019

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 86 - 2019 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. august 2019

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 26. august 2019 til godkjenning.

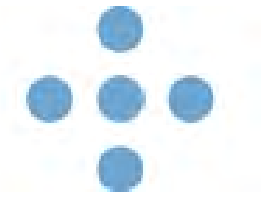
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. august 2019 godkjennes.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. august 2019



Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2019/30

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

Sted/Dato:
Gardermoen 23. september 2019

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	26. august klokka 10.30
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen

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>	
Knut Georg Hartviksen	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
Henrik Sandbu	fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør Helse Vest RHF
Jan Frich	fagdirektør Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens Legemiddelverk
Hanne Husom Haukland	medisinsk rådgiver, Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder, Helse Nord RHF

Forfall

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

Sak 71-2019 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 72-2019 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 17. juni 2019

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. juni 2019 godkjennes.

Sak 73-2019 ID2018_067 Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

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

fire regionale helseforetakene som spesifiserer hvilke data som skal leveres. Når modne data foreligger, vil denne beslutning tas opp til ny vurdering.

Sak 74-2019 ID2017_115 Nivolumab (Opdivo®) til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV hos voksne og barn over 12 år

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

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

**Sak 75-2019 ID2018_010 Dabrafenib (Tafinlar®) i kombinasjon med trametinib (Mekinist®):
Kombinasjonsbehandling av malignt melanom etter fullstendig reseksjon**

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Dabrafenib (Tafinlar®)* i kombinasjon med *trametinib (Mekinist®)* kan innføres til adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III med BRAF V600 mutasjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Sak 76-2019 ID2018_047 Doravirin (Pifeltro®) – behandling av HIV-infeksjon

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Doravirin (Pifeltro®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.
2. Legemiddelet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Sak 77-2019 ID2018_048 Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil (Delstrigo®)-kombinasjonsbehandling av HIV-infeksjon

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Kombinasjonsbehandlingen *doravirin/lamivudin/tenofovirdisoproksilfumarat (Delstrigo®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.
2. Legemiddelet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft, forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

**Sak 78-2019 ID2019_042 Dolutegravir/lamivudine
kombinasjonsjonstabletter (Dovato®) til behandling
av voksne med HIV-1 infeksjon**

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Kombinasjonsbehandlingen *dolutegravir/lamivudine (Dovato®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med HIV-infeksjon.
2. Legemiddelet må inngå i fremtidige LIS-anbud, og kan først tas i bruk fra neste anbud trer i kraft, forutsatt at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

**Sak 79-2019 ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto®) i kombinasjon
med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk
leukemi**

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Venetoklax (Venclyxto®)* i kombinasjon med *rituksimab* kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

**Sak 80-2019 ID2017_098 Lenvatinib (Lenvima®) til behandling av
levercellekarsinom**

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Lenvatinib (Lenvima®)* kan innføres til behandling av levercellekarsinom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. oktober 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Sak 81-2019 ID2016_009 Prehospital CT for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag eller alvorlige hodeskader

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, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Prehospital CT («slagambulanse») for tidlig diagnostikk og behandling ved mistanke om hjerneslag kan benyttes innenfor rammen av kontrollerte studier i områder med et tilstrekkelig pasientgrunnlag.

Sak 82-2019 ID2016_076 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose og intermediær operativ risiko

Saken utsettes.

Sak 83-2019 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 11. august 2019 tas til orientering.

Sak 84-2019 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

1. E-post fra Lars Bø, leder for Nasjonal kompetansetjeneste for MS, vedr. inklusjon til RAM-MS-studie.
2. Henvendelse fra Melanomforeningen av 20. august 2019, vedr. adjuvant behandling av malignt melanom.
3. E-poster fra enkeltpersoner knyttet til adjuvant behandling av malignt melanom, unntatt offentlighet, jf. off.lov §13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd 1.

Beslutning:

Fremlagte saker tas til orientering.

Sak 85-2019 Eventuelt

A. Prinsipielle vurderinger av egenfinansiert behandling - konsekvenser av Helsetilsynets avgjørelse

Beslutning/oppsummering:

Beslutningsforum for nye metoder ber fagdirektørene i RHF-ene ta initiativ til et møte med Helsetilsynet for en gjennomgang av saken. De regionale helseforetakene vil også bidra inn i Helse og omsorgsdepartementets arbeid med å foreta en prinsipiell avklaring av saken. Herunder vises til innspill fra RHF-ene til HOD fra april 2019 vedr. *prinsipielle vurderinger knyttet til bruk av resultater fra diagnostikk eller behandling fra private tjenesteleverandører*

B. Ekspertpanelet

Beslutning/oppsummering:

Beslutningsforum for nye metoder ber fagdirektørene følge opp arbeidet i ekspertpanelet.

Gardermoen, 23. september 2019

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: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 88 – 2019 ID 2018_024 Enkorafenib (Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon – ny vurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID 2018_024 Enkorafenib (Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon til Beslutningsforum for nye metoder til ny vurdering.

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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Enkorafenib(Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Kombinasjonen kan inngå i neste anbud med virkning fra 1. april 2020.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_024 *Enkorafenib (Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon – ny vurdering*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1.ledd.

ID 2018_024 Enkorafenib (Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon – ny vurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at enkorafenib(Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon.

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

Kombinasjonen kan inngå i neste anbud med virkning fra 1. april 2020.

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

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i møte 29. april 2019 (sak 39-2019) å ikke innføre enkorafenib i kombinasjon med binimetinib for behandling av voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon. Se [lenke](#) til saksdokumentene. Prisen på kombinasjonsbehandlingen ble vurdert å være for høy sammenlignet med andre godkjente behandlingsalternativer.

BRAF-hemmerne er besluttet innført ved inoperabelt eller metastaserende melanom i monoterapi og i kombinasjon med MEK-hemmer (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + kobimetinib), og inngår i eksisterende LIS anbud. Kombinasjonen som har lavest legemiddelkostnad med gjeldende LIS-priser skal brukes.

Enkorafenib (Braftovi®) og binimetinib (Mektovi®) i kombinasjon fikk markedsføringstillatelse i Norge 20.9.2018 til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon. Enkorafenib

er en ny BRAF-hemmer og binimetinib en ny MEK-hemmer. LIS onkologisk spesialistgruppe har vurdert at enkorafenib + binimetinib kan inngå i anbuds konkurranse med vemurafenib + kobimetinib og dabrafenib + trametinib. Statens legemiddelverk (SLV) har gjort en kort oppsummering av effekt og sikkerhet, pasientpopulasjon og plassering i behandlingstilbudet for enkorafenib og binimetinib til behandling av inoperabelt eller metastaserende melanom. SLV har ikke vurdert om behandling med enkorafenib + binimetinib er kostnadseffektiv.

Melanom

Melanom (føflekk-kreft) er en av de kreftformer som øker raskest i forekomst i Norge, og er blant de vanligste kreftformer hos både menn og kvinner. I 2017 ble det registrert 2222 nye tilfeller, en økning fra 2114 tilfeller i 2016 og nær en 20-dobling siden Kreftregisteret startet registreringen i 1952. Medianalderen ved diagnosetidspunktet (uansett stadium) var i perioden 2013–2017 65 år. Prognosen ved melanom er i stor grad avhengig av kreftens stadium ved diagnosetidspunktet. Høyere stadium tilsier økt risiko for residiv (tilbakefall) og metastaser.

Alvorlighet og prognosetap

Pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom har dårlig prognose. Alvorlighetskriteriet får kun betydning dersom kostnadseffektivitet dokumenteres ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i dette tilfellet.

Behandling i norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har gitt ut «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer». Til pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF-mutasjon anbefaler retningslinjene PD-1 hemmer (nivolumab eller pembrolizumab) i førstelinje, og BRAF-hemmer alene eller i kombinasjon med MEK-hemmer i andrelinje. Ipilimumab er også et alternativ i andrelinjebehandling. For pasienter med stor tumorbyrde og rask progresjon kan BRAF-MEK kombinasjon vurderes i førstelinje.

Pasientgrunnlag i Norge

Cirka 190 pasienter fikk utlevert en BRAF-hemmer (dabrafenib eller vemurafenib) i 2017, ifølge Reseptregisteret, og 165 pasienter fikk utlevert en MEK-hemmer (trametinib eller kobimetinib). BRAF-hemmer kan brukes alene eller i kombinasjon med MEK-hemmer. MEK-hemmer brukes ikke alene. Data fra Reseptregisteret viser at de fleste får BRAF- og MEK-hemmer i kombinasjon.

Behandling med enkorafenib og binimetinib

Indikasjon

Enkorafenib og binimetinib i kombinasjon er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med en BRAF V600-mutasjon. Før behandling med BRAF- og MEK-hemmer igangsettes, må BRAF V600- mutasjonsstatus for tumor være bekreftet med en validert test.

Virkningsmekanisme

BRAF er et sentralt protein i MAPK-signalveien, en viktig signalvei i reguleringen av cellevekst og celledeling. Om lag halvparten av melanomtumor har en mutasjon i BRAF-genet – en BRAF V600-mutasjon.

Dosering

Enkorafenib og binimetinib er til peroral bruk. Tablettene tas henholdsvis en og to ganger daglig. Ved bivirkninger anbefales dosereduksjon, midlertidig behandlingsavbrudd eller seponering av behandlingen.

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet av enkorafenib i kombinasjon med binimetinib er vist i studien COLUMBUS, en to-delt fase III, randomisert, åpen, multisenterstudie hos pasienter med inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600 E- eller K-mutasjon. Del 1 av COLUMBUS er relevant for denne metodevurderingen. Behandlingen fortsatte inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Det primære endepunkt var progresjonsfri overlevelse (PFS) for enkorafenib + binimetinib sammenlignet med vemurafenib, vurdert av en blindet, uavhengig komité. Total overlevelse (OS) var et av de sekundære endepunktene. Resultatene viste signifikant bedre PFS og OS for pasienter behandlet med enkorafenib + binimetinib sammenlignet med pasienter behandlet med vemurafenib. *For mer utfyllende beskrivelse av studien, se metodevurderingen side 4.* Det finnes ikke studier som direkte sammenligner enkorafenib + binimetinib med de andre BRAF-MEK kombinasjonene. Leverandør Pierre Fabre har utført en nettverks metaanalyse (NMA) og indirekte sammenligning (ITC) for å estimere relativ effekt av enkorafenib + binimetinib vs. henholdsvis vemurafenib + kobimetinib og dabrafenib + trametinib. Analysene viste numerisk bedre PFS og OS for enkorafenib + binimetinib, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. SLV har ikke kritisk vurdert innsendt NMA og ITC.

Sikkerhet/bivirkninger

For forekomst av bivirkninger (alle lik eller høyere enn grad 3 og alvorlige) og avslutning av behandling pga. bivirkninger var det heller ikke statistisk signifikant forskjell mellom enkorafenib + binimetinib og de andre BRAF-MEK kombinasjonene. *For nærmere beskrivelse av sikkerhet/bivirkninger, se metodevurderingen side 5.*

LIS onkologisk spesialistgruppe har vurdert at enkorafenib + binimetinib kan inkluderes i anbudskonkurranse med vemurafenib + kobimetinib og dabrafenib + trametinib.

Helseøkonomi

Ressursbruk

Kostnader knyttet til oppstart, administrering og monitorering antas å være tilsvarende for de ulike BRAF-MEK-kombinasjonene. Forskjell i ressursbruk mellom alternativene vil derfor avhenge av forskjell i legemiddelkostnad. Behandlingskostnader ved bruk av enkorafenib + binimetinib sammenlignet med de øvrige BRAF-MEK kombinasjonene framkommer i vedlagte notat fra Sykehusinnkjøp.

Budsjett

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet. Omsetningen av BRAF- og MEK-hemmere var om lag 66 millioner NOK i 2017, ifølge Reseptregisteret.

Nytt pristilbud

Sykehusinnkjøp har gjennom forhandlinger mottatt nytt pristilbud 2. juli 2019 fra leverandør Pierre Fabre. *Se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 8. august 2019.*

I forbindelse med anbud for onkologiske preparater til behandling av hudkreft (LIS 1907 a) har Sykehusinnkjøp mottatt tilbud på preparatene vemurafenib/kobimetinib og dabrafenib/trametinib. Årskostnadene er gjengitt i tabell under. Årskostnad med ny tilbudspris for enkorafenib/binimetinib er også gjengitt i tabellen.

Kombinasjon	LIS-AUP/år
Vemurafenib/kobimetinib	
Dabrafenib/trametinib	
Enkorafenib/binimetinib	

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prisnotatet fra Sykehusinnkjøp, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. BRAF-hemmerne er besluttet innført til behandling av inoperabelt eller metastaserende melanom i monoterapi og i kombinasjon med MEK-hemmer (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + kobimetinib), og inngår i eksisterende LIS anbud. Det finnes ikke studier som direkte sammenligner enkorafenib + binimetinib med de andre BRAF-MEK kombinasjonene. En nettverks metaanalyse og indirekte sammenligning for å estimere relativ effekt har ikke vist signifikant forskjell i effekt mellom enkorafenib + binimetinib og de andre BRAF-MEK kombinasjonene. LIS onkologisk spesialistgruppe har vurdert at enkorafenib + binimetinib kan inkluderes i anbudskonkurranse med vemurafenib + kobimetinib og dabrafenib + trametinib.

. Fagdirektørene anbefaler at kombinasjonen enkorafenib (Braftovi®) + binimetinib (Mektovi®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon. Kombinasjonen kan inngå i neste anbud med virkning fra 1. april 2020.

Vedlegg og lenke:

1. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, datert 8 august 2019](#)
2. Lenke til rapport: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Enkorafenib%20og%20Binimetinib %20Braftovi%20og%20Mektovi ID2018 024%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20\(003\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Enkorafenib%20og%20Binimetinib%20Braftovi%20og%20Mektovi%20ID2018%20024%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20(003).pdf)



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 89 – 2019 ID 2018_085 Levometadon (Levopidon®) til behandling av opioidavhengighet

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID 2018_085 Levometadon (Levopidon®) til behandling av opioidavhengighet 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Levometadon (Levopidon®)* kan innføres som et alternativ til behandling av voksne pasienter med opioidavhengighet som av ulike årsaker ikke kan behandles med racemisk metadon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_085 Levometadon (Levopidon®) til behandling av opioidavhengighet, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 12. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lova § 23, 1.ledd

ID 2018_085 Levometadon (Levopidon®) til behandling av opioidavhengighet

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at levometadon (Levopidon®) kan innføres som et alternativ til behandling av voksne pasienter med opioidavhengighet som av ulike årsaker ikke kan behandles med racemisk metadon.

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

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet levometadon (Levopidon) i henhold til bestilling *ID2018_085 Levometadon (Levopidon®) til behandling av opioidavhengighet*. SLV har vurdert kostnader forbundet med bruk av levometadon til behandling av opioidavhengighet. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Levometadon har inntil nylig vært tilvirket i henhold til forskrift om tilvirkning i apotek. Det aktuelle preparatet som omtales i denne metodevurderingen er det første levometadon-alternativet med markedsføringstillatelse (MT) i Norge.

Fra metodevurderingen

Opioidavhengighet

Opioidavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen på en uhensiktsmessig og ofte skadelig måte. Jevn tilførsel av opioider fører blant annet til toleranseøkning og abstinensreaksjoner, samt endring i hjernens motivasjonsbaner, stressregulering og en

svekkelse av overordnet styring. Avhengighet utvikles etter bruk over tid, og blir ofte først erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare.

Legemiddelassistert rehabilitering

Metadonbehandling ble først utprøvd i Norge sent på 1960-tallet og i 1970-årene. Først i 1998 ble metadonbehandling gjort landsdekkende. Fra 2002 ble også buprenorfin systematisk tatt i bruk.

Formålet med legemiddelassistert rehabilitering (LAR) er å bidra til at personer med opioidavhengighet skal få økt livskvalitet og at den enkelte får bistand til å endre sin livssituasjon gjennom bedring av vedkommendes optimale mestrings- og funksjonsnivå, samt å redusere skadene av opioidavhengighet og faren for overdosedødsfall.

Innskrivelse i LAR-ordningen skal som hovedregel ikke være det første behandlingsalternativet som velges ved behandling av opioidavhengighet, med mindre det etter den faglige vurderingen anses som det mest egnede og forsvarlige behandlingsalternativet. Pasientens alder og lengde på opioidavhengighet skal alltid tillegges særskilt vekt ved vurdering av om opptak i LAR-ordningen skal tilbys. Siden 1998 var det en jevn økning i antall pasienter i LAR, men økningen har flatet noe ut siden 2012. Ved utgangen av 2017 var i alt 7622 pasienter under behandling i LAR.

LIS-anbud

Fra februar 2019 ble det iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til bruk i substitusjonsbehandling i LAR. I anbefalingene fra anbudet blir preparatene rangert etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson og metadon) og formulering (sublingualtablett, tablett og mikstur). Legemidler som er indisert til behandling av opioidavhengighet som ikke er listet i anbefalingene skal i utgangspunktet ikke brukes. Levopidon er det første levometadonpreparatet med markedsføringstillatelse i Norge, og det følger av dette at ingen levometadonpreparater er listet i de gjeldende anbefalingene fra anbudet. Dne Pharma har kommet med tilbud på levometadon til LIS-anbudet.

Behandling med levometadon

Metadon som benyttes i Norge har primært vært racemisk metadon, som er en blanding av to like store deler av de to speilvendte enantiomerene av metadonmolekylet. Den ene enantiomeren, levometadon (R-metadon), står for hoveddelen av opioideffekten, mens den andre enantiomeren, S-metadon, bidrar relativt sett svært lite til opioideffekten av racemisk metadon. Ingen nye kliniske studier ble utført i forbindelse med godkjenningen av Levopidon, ettersom levometadonpreparater har vært tilgjengelig i lang tid, og effekt og sikkerhet ved legemiddelet er godt kjent. Det er godt etablert at levometadon er omtrent dobbelt så potent som racemisk metadon. Dette er også gjenspeilet i preparatomtalen for Levopidon, som angir at racemisk metadon og levometadon generelt trygt kan erstatte hverandre i et 2:1-forhold.

Ifølge en klinisk ekspert SLV har vært i kontakt med vil levometadon primært være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter som har utilstrekkelig effekt av eller opplever vesentlige bivirkninger ved buprenorfin, buprenorfin/nalokson og racemisk metadon. Pasienten må i tillegg være stabil og ha god rusmestring. Levometadon vil således være et medikament som kun unntaksvis tilbys til enkelte pasienter. Klinikeren og firmaet estimerer at om lag 10–15 pasienter i LAR-systemet behandles med levometadon i dag. Dette bekreftes av tall SLV har innhentet fra Reseptregisteret, som viser at 14 og 16 pasienter mottok levometadon på resept i henholdsvis 2016 og 2017. De nasjonale retningslinjene for LAR-behandling er for tiden under revurdering. Dersom de nye retningslinjene gir en litt mer åpen indikasjon for behandling med levometadon,

estimerer eksperten at pasientgrunnlaget kan øke noe – muligens til en størrelsesorden på 30–50 pasienter.

Levometadon har tidligere vært brukt til pasienter som hadde lang QT-tid, av frykt for at dette kunne forverres ved bruk av racemisk metadon. Det har vært vanskelig å reprodusere de funnene som antydte at deksstrometadon var verre enn racemisk metadon med hensyn til denne effekten. Enkelte klinikere hevder at deksstrometadon bidrar til mer bivirkninger enn levometadon, og at de derfor starter med eller bytter til levometadon i stedet for racemisk metadon til pasienter som er sårbare for eller utvikler bivirkninger.

Levometadon – fra preparatomtalen

Indikasjoner

Substitusjonsbehandling hos voksne ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling.

Levometadon finnes som mikstur av ulike styrker, fra 5 mg, økende med 5 mg – opptil 75 mg per flaske. Det er kun til oral administrering, skal ikke injiseres.

Dosering

Levometadon er cirka dobbelt så potent som racemisk metadon, og de kan erstatte hverandre i et 2:1-forhold.

Voksne: Doseres individuelt og tilpasses den enkelte pasient. Vanlig innledende dose er 5-15 mg, vanligvis 1 gang daglig. Ved høy opioidtoleranse er innledende dose 10-20 mg. Økes i trinn på 5 mg av gangen over 3 uker, vanligvis til 35 eller 40 mg. Etter en stabiliseringsperiode på 4 uker justeres dosen til pasienten ikke har rustring og er uten kliniske tegn på psykomotorisk påvirkning eller abstinenssymptomer. Vanlig dose er 30-60 mg levometadon/døgn, men enkelte kan trenge høyere doser.

Bivirkninger

Vanligst er kvalme og oppkast (ca. 20%). Alvorligst er respirasjonsdepresjon, som kan opptre i løpet av stabiliseringsfasen. Respirasjonsstopp, sjokk og hjertestopp har forekommet. For mer utfyllende informasjon vises det til Felleskatalogen.

Legemiddelkostnader ved levometadon

For å demonstrere kostnadseffektivitet ved behandling med levometadon har Dne Pharma sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse, hvor legemiddelkostnad per døgn for levometadon sammenlignes med racemisk metadon. SLV anser imidlertid denne kostnadsminimeringsanalysen som lite relevant, gitt følgende begrunnelse:

- SLV anser racemisk metadon som en lite relevant komparator. Levometadon er å anse som et alternativ for pasienter som av ulike årsaker ikke kan behandles med racemisk metadon, og en innføring av levometadon vil således ikke fortrenge bruken av racemisk metadon.
- Den innsendte kostnadsminimeringsanalysen legger maks. AUP for racemisk metadon til grunn. Ettersom det er en anbudsordning for innkjøp av racemisk metadon til LAR, er den reelle tilbudsprisen på racemisk metadon lavere enn det som er lagt til grunn i den innsendte analysen. Det følger av dette at legemiddelkostnaden per døgn for levometadon (maks. AUP) i praksis dermed blir høyere enn tilsvarende kostnad for racemisk metadon (LIS AUP). Analysen

demonstrerer således ikke at levometadon er kostnadseffektivt sammenlignet med racemisk metadon.

SLV velger derfor å forkaste den innsendte kostnadsminimeringsanalysen. SLV vil likevel belyse legemiddelkostnadene ved behandling med levometadon. I henhold til beregningene fra gjeldende anbefalinger fra LIS-anbudet, som tar utgangspunkt i at racemisk metadon i gjennomsnitt doseres med 90 mg per dag, tar SLVs beregninger utgangspunkt i et gjennomsnittsförbruk på 45 mg levometadon per dag. Med denne forutsetningen lagt til grunn, er årlige legemiddelkostnader per pasient som behandles med levometadon 41 318 NOK (maks. AUP, eks. mva). Med tilbudt LIS-AUP er årlige legemiddelkostnader per pasient [REDACTED] NOK (eks mva).

Budsjettkonsekvenser

Hvis en antar at 15 pasienter får behandling med levometadon hvert år, resulterer dette i samlede årlige budsjettutgifter på ca. 775 000 NOK (maks. AUP, inkl. mva). Om en legger til grunn at pasientgrunnlaget øker til 50 pasienter i året, vil de årlige budsjettutgiftene være om lag 2 500 000 NOK (maks. AUP, inkl. mva.) Med tilbudt LIS-AUP for Levopidon vil de årlige budsjettkonsekvensene for behandling av 15 pasienter være cirka [REDACTED] NOK (inkl. mva.), og om lag [REDACTED] NOK (inkl. mva.) om pasientgrunnlaget skulle øke til 50 pasienter. SLV har forsøkt å innhente informasjon av hva prisnivået var på den apotekfremstilte levometadon som tidligere ble brukt i substitusjonsbehandling av opioidavhengighet, men dette har vært utfordrende. I følge informasjon SLV har innhentet fra Ullevål sykehusapotek, var prisnivået på apotekfremstilt levometadon sannsynligvis noe høyere enn for Levopidon. En innføring av Levopidon vil således sannsynligvis ikke føre til noen økte budsjettkonsekvenser, men vil heller sannsynligvis føre til besparelser på helseforetakenes budsjetter, gitt at pasientgrunnlaget holder seg stabilt i årene fremover. Hvis pasientgrunnlaget øker til opp mot 50 pasienter, kan dette føre til en økning i utgiftene for helseforetakenes budsjetter. Budsjettberegningene er usikre og avhengig av om det i de reviderte nasjonale retningslinjene åpnes for at en større pasientpopulasjon vil være aktuelle for behandling med levometadon.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Levometadon (Levopidon) er det første levometadonpreparatet med markedsføringstillatelse i Norge. Levometadon vil primært være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter som har utilstrekkelig effekt av eller har vesentlige bivirkninger ved buprenorfin, buprenorfin/nalokson og racemisk metadon. Pasienten må i tillegg være stabil og ha god rusmestring. Levometadon vil være et preparat som kun unntaksvis tilbys til enkelt pasienter. Fagdirektørene anbefaler at levometadon (Levopidon®) kan innføres som et alternativ til behandling av voksne pasienter med opioidavhengighet som av ulike årsaker ikke kan behandles med racemisk metadon.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet,	Ja

	Metode	Kommentar
	budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	
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 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?	Et forbruk tilsvarende dagens forbruk vil sannsynligvis ikke medføre økte budsjettkonsekvenser, men kan eventuelt føre til besparelser, gitt at pasientgrunnlaget holder seg stabilt i årene framover.
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?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja

	Metode	Kommentar
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene for LAR-behandling er for tiden under revurdering.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Levometadon%20\(Levopidon\)_I_D2018_085%20-%20Hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Levometadon%20(Levopidon)_I_D2018_085%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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 20. juni 2019

Sak til beslutning: : Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet

Herved oversendes en sak til beslutning: «Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet (ID2018_085)»

Metoden har vært til behandling i Bestillerforum RHF og det ble klarert i møtet 17.06.2019 at metoden kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Henviser til vedlagt saksfremlegg i Bestillerforum RHF 29.04.2019 (Sak 73-19) og Bestillerforum RHF 17.06.2019 (sak 107-19) for informasjon om metoden/saken.

Med vennlig hilsen

Helene Örthagen
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 nyemetoder.no	15.08.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	24.09.2018
Kontakt med produsent opprettet	N/A
Dokumentasjon mottatt	18.12.2018
Start metodevurdering	18.12.2018
Fageksperter kontaktet første gang	08.02.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	12.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport ferdigstilt	26.02.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	26.02.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	17.06.2019
Dato mottatt i RHF-ene	20.06.2019
Dato for supplerende opplysninger	11.02.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	4 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	70 dager, hvorav 4 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid 66 dager.
---	--

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



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 90 – 2019 ID 2019_037 Ustekinumab (Stelara®) til behandling av ulcerøs kolitt hos voksne

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID 2019_037 Ustekinumab (Stelara®) til behandling av ulcerøs kolitt hos voksne 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Ustekinumab (Stelara®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, ikke lenger har respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF- α -antagonist, eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan først tas i bruk 1.2.2020

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_037 *Ustekinumab (Stelara®)* til behandling til ulcerøs kolitt,
med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lova §§ 15, 2. ledd og 23, 1.ledd.

ID 2019_037 Ustekinumab (Stelara®) til behandling av ulcerøs kolitt hos voksne

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ustekinumab (Stelara®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, ikke lenger har respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF- α -antagonist, eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

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

Legemiddelet skal inngå i anbud, og skal først tas i bruk 1.2.2020

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) fikk 29.04.2019 i oppdrag å metodevurdere ustekinumab (Stelara) i henhold til bestilling *ID2019_037 Ustekinumab (Stelara) til behandling av ulcerøs kolitt hos voksne*. Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Metoden har ikke markedsføringstillatelse (MT) i Norge, EU eller USA, men er under vurdering av EMA og FDA.

Bestillingen er en forenklet vurdering med oppsummering av relativ effekt og sikkerhet sammenlignet med dagens behandling i norsk klinisk praksis, og SLV har utarbeidet et notat. 17.09.2018 avtalte EUnetHTA og *Janssen Pharmaceutical N.V.* at EUnetHTA skal gjennomføre en felles vurdering (PTJA07) av relativ effekt og sikkerhet på vegne av medlemslandene; arbeidet skal være ferdigstilt 22.10.2019. SLV har vurdert at PICO (pasient, intervensjon, komparator og endepunkt) er relevant for norsk klinisk praksis. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Ulcerøs kolitt er en kronisk, inflammatorisk tarmsykdom som i hovedsak rammer endetarmen og nedre del av tykktarmen. Patogenesen er ukjent, men sykdommen er trolig et resultat av en unormal immunrespons mot mikrobiota i tarmen i genetisk predisponerte personer, og fører til sår i tarmslimhinnen. Blod og puss i avføringen, diaré, knipsmerter i endetarmen og lav blodprosent er typiske symptomer. Symptomer fra lever, øye, hud og ledd oppstår hos 10-20 % av pasientene. Insidensen i Norge er 12-15 per 100 000, og prevalensen er cirka 500 av 100 000.

Behandling

Dagens behandling har som hensikt å gi symptomlindring og kontroll av betennelsen. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen, og noen trenger kirurgisk behandling.

Konvensjonell terapi i Norge inkluderer bruk av prednisolon, mesasalazin, azathioprine, mercaptopurine og methotrexat. I tillegg er følgende preparater inkludert i anbudet fra Sykehusinnkjøp HF: adalimumab, infliximab, golimumab og vedolizumab (bare i tilfeller der TNF α -hemmer er kontraindisert, eller ikke har hatt effekt). Det norske fagmiljøet SLV har snakket med, anslår at mellom 10 og 15 % blir behandlet med biologiske legemidler, noe som utgjør i underkant av 4000 pasienter årlig. De nasjonale retningslinjene lister følgende indikasjoner for behandling med biologiske legemidler: Når pasienten ikke kan eller vil opereres, og:

- moderat til alvorlig sykdomsaktivitet til tross for optimal dosering med konvensjonell terapi
- moderat til alvorlig sykdomsaktivitet hos pasienter som av ulike grunner ikke kan få konvensjonell terapi
- steroidavhengig sykdom

Det er for tiden ingen retningslinjer for hvorvidt behandling med biologiske legemidler bør eller skal stoppes ved remisjon/slimhinnetilheling, men det pågår en norsk studie for å vurdere dette. Erfaringer fra både kliniske studier og norsk klinisk praksis viser at en stor del av pasientene ikke oppnår klinisk remisjon med tilgjengelig behandling. Rundt 30 % responderer ikke på anti-TNF α -behandling, og like mange vil med tiden utvikle resistens mot behandlingen. Femti prosent vil ikke respondere eller vil miste respons på vedolizumab, som bare er godkjent for pasienter som har sviktet på anti-TNF α -behandling. Tofacitinib, som ikke er tatt i bruk i norsk klinisk praksis, er vurdert å ha samme effekt. Behovet for behandlingsalternativ er derfor stort.

Stelara (Ustekinumab)

Indikasjonsutvidelsen gjelder behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, har mistet responsen eller er intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel, eller har kontraindikasjoner mot slik behandling.

Ustekinumab (Stelara) administreres som intravenøs (iv) infusjon til induksjonsbehandling og deretter som subkutan (sc) injeksjon.

Ustekinumab er et humant IgG1 κ monoklonalt antistoff som binder seg spesifikt til p40-subenheten av de humane cytokinene interleukin (IL) 12 og IL-23. Dermed utøver ustekinumab sin kliniske effekt på både IL-12 og IL-23-avhengige immunologiske

prosesser, i hovedsak på effektbanene til T-celletypene Th1 og Th17. Spesielt IL-23/Th17-kaskaden er vist å spille en viktig rolle i ulcerøs kolitt. Sammen med genetiske assosiasjoner til funksjonelle mutasjoner i IL-23-reseptoren, er rasjonalet for bruk av IL-12/IL-23p40-hemmere i ulcerøs kolitt på plass.

Ustekinumab fikk positive opinion i CHMP¹ 25.juli 2019, og forventer markedsføringstillatelse (MT) medio september. Fra før har ustekinumab MT for psoriasis, psoriasis artritt og Crohns sykdom. Ustekinumab kommer i tre styrker: 45 mg (sc), 90 mg (sc) og 130 mg (iv), der de to siste er aktuelle ved behandling av ulcerøs kolitt. Behandling med ustekinumab starter med intravenøs induksjonsterapi dosert etter kroppsvekt (6 mg/kg, se Tabell 1 i notatet), og fortsetter med 90 mg sc injeksjon etter 8 uker. Videre vedlikeholdsbehandling er 90 mg sc hver 8. eller 12. uke, avhengig av individuell respons. Dersom det ikke er målbar effekt etter 16 uker, eller 16 uker etter endring i doseintervall, skal seponering vurderes.

Effektdokumentasjon

Janssen-Cilag har sendt inn data fra den randomiserte, dobbelt-blindete, placebo-kontrollerte fase III studien UNIFI (NCT02407236) sammen med en nettverksmetaanalyse som sammenligner effektdata for alle EMA-godkjente terapier for ulcerøs kolitt. UNIFI inkluderer både anti-TNF α -naive og -eksponerte pasienter (n=961) med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt, og er delt inn i en induksjonsfase (8 uker) og vedlikeholdsfasen (44 uker). I induksjonsfasen fikk pasientene enten placebo, ustekinumab 130 mg eller ustekinumab ~6 mg/kg. Pasienter som viste klinisk respons ved uke 8 gikk rett til vedlikeholdsstudien. Pasienter som viste klinisk respons ved uke 16 (etter 90 mg sc ustekinumab i uke 8) gikk også videre til vedlikeholdsstudien. I vedlikeholdsstudien ble pasienter randomisert 1:1:1 til placebo sc, ustekinumab 90 mg sc hver 12. uke, eller ustekinumab 90 mg sc hver 8. uke. *Studiedesignene vises i figur 1, side 4 i notatet.*

SLV har fått tilsendt fullstendig dokumentasjonspakke med systematisk litteratursøk og nettverksmetaanalyser (NMA). EUnetHTA står for relativ effektvurdering og vurdering av NMA, og er ventet å presentere resultatene 22.10.2019. Her presenteres hovedfunnene fra UNIFI. Disse resultatene ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. Resultatene er ikke justert for annerledes studiedesign og placebo responsrater sammenlignet med tilsvarende tidligere studier gjennomført i ulcerøs kolitt.

Induksjonsfasen

Ved studiestart var median sykdomslengde 5,97 år; 45,7 % hadde utstrakt sykdom (i store deler av tarmen). 84,4 % hadde moderat sykdom, mens 15,3 % hadde alvorlig sykdom. Cirka halvparten av pasientene hadde tidligere ikke hatt tilfredsstillende effekt av biologisk behandling.

Primærendepunktet i induksjonsfasen var klinisk remisjon, i uke 8. 15,5% og 15,6 % av pasientene i ~6 mg/kg- og 130 mg-gruppene oppnådde klinisk remisjon, mot 5,3 % i placebogruppen. Resultatene for et utvalg sekundærendepunkter er presentert i Figur 2 i notatet.

¹ CHMP The Committee for Medicinal Products for Human Use is the European Medicines Agency's (EMA's) committee responsible for human medicines.

Vedlikeholdsfasen

Resultatene fra vedlikeholdsfasen (målt i uke 44) for et utvalg endepunkter er presentert i Tabell 2 i notatet. I vedlikeholdsfasen ble pasienter som hadde fått respons på induksjonsbehandling rerandomisert til placebo eller 90 mg ustekinumab sc hver 8./12. uke (se høyre felt i Figur 1 i notatet). Responsraten i placebogruppa kan derfor speile langtids effekt av induksjonsbehandlingen.

For pasientgruppen som tidligere ikke har hatt tilfredsstillende effekt av biologisk behandling, gir vedlikeholdsdosering hver 8. uke bedre effekt enn hver 12. uke. Resultatene fra denne subgruppen er presentert i Tabell 3 i notatet.

Sikkerhet

Uønskede hendelser ble rapportert i 77,3 %, 69,2% og 78,0 % av pasientene som fikk ustekinumab hver 8. uke, ustekinumab hver 12. uke eller placebo i vedlikeholdsfasen. Alvorlige uønskede hendelser relatert til behandlingen ble rapportert i 8,5 %, 7,6 % og 9,7 % av pasientene, gruppert som over. Alvorlige infeksjoner ble rapportert i 1,7 %, 3,5 % og 2,3 % av pasientene, gruppert som over. Tre tilfelle av ikke-melanom hudkreft (NMSC) og to tilfelle av solide tumorer ble rapportert blant pasienter som hadde fått ustekinumab. En endelig vurdering av sikkerhet sammenlignet med de biologiske legemidlene i bruk i norsk klinisk praksis i dag kommer sammen med EUnetHTAs vurdering av relativ effekt.

Oppsummering fra Statens legemiddelverk

Ulcerøs kolitt er en alvorlig sykdom, som kan føre til store helsemessige komplikasjoner og redusert livskvalitet. Behovet for effektiv og sikker behandling er stort. Måltrettet behandling rettet mot IL-12/IL-23-signalvegen er akseptert som trygg og effektiv i pasienter med kronisk inflammatorisk tarmsykdom, og er etablert behandling for Crohns sykdom. Behandling med antistoff rettet mot IL-12 og/eller IL-23 er effektiv i pasienter som har sviktet på anti-TNF α behandling, på tvers av indikasjoner. Bivirkninger har generelt lav forekomst på tvers av indikasjoner. Tre års oppfølging i Crohns sykdom viser at ustekinumab er både trygt og effektivt, noe som bekreftes av *real-world* data. Kliniske eksperter SLV har kontaktet ser ingen kliniske grunner til å forvente annen relativ effekt, klinisk respons eller bivirkningsprofil av ustekinumab i ulcerøs kolitt sammenlignet med i for eksempel Crohns sykdom. De er samtidig klare på at dersom EUnetHTAs endelige analyse skulle vise at ustekinumab ikke er minst like effektiv og sikker som dagen biologiske legemidler, vil legemiddelet ikke tas i bruk i norsk klinisk praksis. Det kliniske fagmiljøet har gitt uttrykk for at ustekinumab vil være mest aktuelt som andre eller tredje linjebehandling, ettersom det er lang og god erfaring med TNF α -hemmere (første linje) i norsk klinisk praksis.

SLV mener, basert på resultat fra hovedstudien UNIFI, klinisk erfaring fra andre indikasjoner, og foreløpige analyseresultater fra EUnetHTA, at effekt og sikkerhet av ustekinumab brukt ved ulcerøs kolitt ikke er dårligere enn de biologiske legemidlene i bruk i dag (vedolizumab, adalimumab, infliximab og golimumab). SLV har ikke vurdert om det er effektforskjeller til fordel for ustekinumab som kan forsvare en eventuelt høyere pris. Eventuell bedre effekt og et rimelig forhold mellom merkostnad og mereffekt må dokumenteres gjennom en kostnad-per-QALY-analyse i framtida dersom legemiddelkostnaden ved ustekinumab er vesentlig høyere enn dagens biologiske behandling.

LIS TNF BIO anbudet

Med bakgrunn i kommende EuNetHTA rapport, og notat fra Legemiddelverket, mener Sykehusinnkjøp HF avdeling legemidler (heretter Sykehusinnkjøp) at ustekinumab er et faglig likeverdig alternativ med andre preparater for ulcerøs kolitt som inngår i LIS TNF BIO anbudet. *Se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 30. august 2019.*

Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Janssen mottatt pristilbud 21.08.2019 for ustekinumab. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av ustekinumab sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på innkommende tilbud i LIS TNF BIO 1906-anbudet.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Anbudsanbefalingene inkluderer kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst. Det vises rene legemiddelkostnader og behandlingskostnader, inkludert infusjonskostnader.

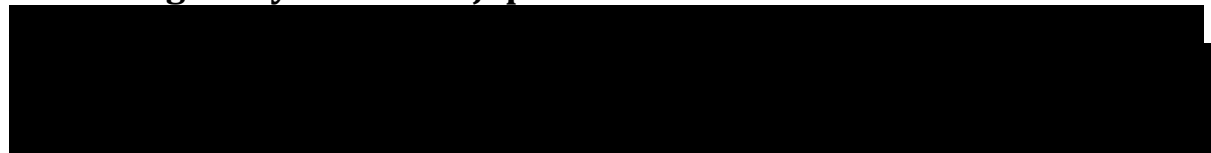
Legemiddelkostnad for ulcerøs kolitt basert på anbudspriser i LIS TNF BIO 1906

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Humira			
Infliksimab Remsima			
Golimumab Simponi			
Vedolizumab Entyvio			
Ustekinumab (Stelara) - Behandlingskostnad for ulcerøs kolitt basert på tilbudspris fra 21.08.2019			
Ustekinumab (Stelara)			

Behandlingskostnad inkludert infusjonskostnad

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Infliksimab Remsima			
Vedolizumab Entyvio			
Ustekinumab (Stelara) - Behandlingskostnad inkludert infusjon ved oppstart			
Ustekinumab (Stelara)			

Vurdering fra Sykehusinnkjøp



██████████ Ved beslutning om innføring i Beslutningsforum 23. september kan ustekinumab inngå i neste års LIS TNF BIO anbud som starter 1.2.2020.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prisnotat fra Sykehusinnkjøp, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Ulcerøs kolitt er en alvorlig sykdom som kan medføre store helsekomplikasjoner og redusert livskvalitet. Det er et stort behov for behandlingsalternativer til pasienter som ikke har effekt av tradisjonell behandling eller av anti-TNF α -behandling.

Fagdirektørene anbefaler at Ustekinumab (Stelara®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, ikke lenger har respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF- α -antagonist, eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan først tas i bruk fra 1.2.2020.

	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 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?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i	Nei

	Metode	Kommentar
	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?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp, datert 30. august 2019](#)
4. Lenke til [Forenkla metodevurdering ID2019_037 Ustekinumab \(stelara\)](#)

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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 12. september 2019

Sak til beslutning: ID2019_037 Ustekinumab (Stelara) til behandling av moderat til alvorlig Ulcerøs kolitt hos voksne

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_037 Ustekinumab (Stelara) til behandling av moderat til alvorlig Ulcerøs kolitt hos voksne*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 12.09.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.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 nyemetoder.no	25.03.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	29.04.2019
Kontakt med produsent opprettet	29.04.2019
Dokumentasjon mottatt	28.06.2019
Start metodevurdering	28.06.2019
Fageksperter kontaktet første gang	23.08.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	22.08.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	30.08.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	12.09.2019
Dato mottatt i RHF-ene	12.09.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 23.08.2019, mottatt 26.08.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	30.08.2019
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	64 dager, inkludert 1 dag ventende på ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket er derfor 63 dager.
---	---

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



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 91 – 2019 ID2019_017 Hydrokortison granulat (Alkindi®) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2019_017 Hydrokortison granulat (Alkindi®) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år) 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Hydrokortison granulat (Alkindi®) kan innføres til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år).
2. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Dette er et H-resept produkt, og kan tas i bruk fra 1. november 2019.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_017 *Hydrokortison granulat (Alkindi®)* til
substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og
ungdom (fra fødsel til < 18 år), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lova § 23, 1.ledd.

ID 2019_017 Hydrokortison granulat (Alkindi®) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at hydrokortison granulat (Alkindi®) kan innføres til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år).

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

Dette er et H-resept-produkt, og kan tas i bruk fra 1. november 2019.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført hurtig metodevurdering av hydrokortison granulat (Alkindi®) i henhold til bestilling *ID 2019_017 Hydrokortison (Alkindi®) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til <18 år)*. Det er gjort en kostnads- og effektvurdering i henhold til denne bestillingen. Denne forenklede metodevurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Diurnal Limited og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Binyrebarksvikt inntreffer når binyrene produserer utilstrekkelige mengder binyrebarkhormoner. Binyrebarksvikt kan skyldes kronisk destruksjon eller forbigående skade av binyrene eller hypothalamus – hypofyse – binyre aksen.

Binyrebarksvikt vil ubehandlet kunne medføre akutt binyrebarkkrise (Addison krise) og død, men med adekvat substitusjonsbehandling er prognosen god. En av de vanligste årsakene til primær binyrebarksvikt i barnealder er medfødt binyrebarkhyperplasi (Congenital Adrenal Hyperplasia = CAH). Screening for CAH er fra 2013 inkludert i nyfødtscreeningen, og fire – fem nye tilfeller påvises årlig. Binyrebarksvikt kan inntreffe «når som helst» i livet, på bakgrunn av autoimmunitet, tumor, steroidbehandling eller strålebehandling. Det anslås at 250-300 pasienter under 18 år lever med kronisk eller forbigående binyrebarksvikt i Norge. Det beregnes at cirka 100 pasienter under 15 år er aktuelle for behandling med Alkindi hvert år i Norge. Kliniske eksperter forventer bare sporadisk bruk av dette medikamentet til pasienter mellom 15 og 18 år.

Alvorlighet

SLV vurderer at binyrebarksvikt er alvorlig, og er dødelig om den ikke behandles adekvat med hydrokortison erstatningsterapi. Denne metodevurderingen oppsummerer bare effekt og kostnader ved å introdusere en ny hydrokortisonformulering, smaksnøytralt granulat, i alderstilpassede doseringer. SLV har ikke beregnet alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen.

Behandling

Norsk praksis/norske retningslinjer

I P,ediatriveileder fra Norsk barnelegeforening er anbefalt behandling ved binyrebarksvikt hydrokortison eller cortisone acetate 8-15 mg/ m²/dag fordelt på 3-4 daglige doser.

Lavest mulig dose som gir sykdomskontroll anbefales. I dag benyttes uregistrerte legemidler (tabletter) og apotekfremstilte, dosetilpassede miksturer og kapsler til de minste barna.

Behandling med Alkindi

Indikasjoner

Substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år).

Administrering

Kapselen skal ikke svelges, men åpnes for inntak og granulatet skal gis peroralt og ikke tygges.

Effektdokumentasjon

Behandling med hydrokortison ved binyrebarksvikt er veletablert, og godt dokumentert. Alkindi er det første hydrokortisonpreparatet med markedsføringstillatelse spesifikt til bruk i barn, og skiller seg fra de uregistrerte preparatene brukt i norsk klinisk praksis i dag (hydrokortison 5 mg tabletter, kortisonacetat 5 mg tabletter, og apotekframstilte dosetilpassede miksturer og kapsler) ved å være tilpasset dosering til barn. Alkindi er hydrokortison granulat i styrkene 0,5, 1, 2 og 5 mg.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har ikke beregnet kostnadseffektivitet.

Budsjettkonsekvenser

SLV tror at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk hydrokortison granulat ved behandling av binyrebarksvikt hos barn vil være cirka 5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Fra oppsummering fra SLV

Hydrokortison granulat er et legemiddel til barn, og er derfor godkjent på spesielle vilkår. Det innebærer at det blir stilt lavere krav til dokumentasjon enn ved andre tiltak. Effekt og sikkerhet av hydrokortison er etablert og godt kjent, og bioekvivalens av granulat sammenlignet med tabletter ble vist i forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelse.

Innføring av hydrokortison granulat til behandling av barn under 15 år vil trolig bedre sikkerheten:

- Smaksnøytrale granulat som kan svelges direkte eller bli gitt strødd på yoghurt eller fruktmos, gjør administrering til barn enklere og gir jevnere tilførsel av kortison gjennom dagen og dermed mer stabile hormonnivå.
- Fire ulike styrker gir enklere dosering og dosejustering, spesielt i tilfelle ved akutt sykdom/infeksjoner som krever hurtig endring i dosering.

Videre vil bruk av hydrokortison granulat bedre livskvaliteten for pasientene og de foresatte som følge av punktene over.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandlinger med leverandøren Frost Pharma AB/Diurnal Europe B.V, se vedlagte notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 8. august 2019. De fremforhandlede prisene er oppgitt i tabellen i prisnotatet. Med fremforhandlede pristilbud er pris pr mg hydrokortison (inkl mva) for Alkindi [REDACTED] NOK.

Dagens behandling består av hydrokortison i andre formuleringer (uregistrerte tabletter) og apotektilvirket mikstur eller kapsler. Legemidlene har ikke MT i Norge, og har derfor ikke fastsatte maksimalpriser. SLV har beregnet at pris pr mg hydrokortison for legemidlene uten MT er cirka 2,50 – 4 NOK. I tillegg kommer svinn og kostnader knyttet til tilberedning av dose. Sykehusapotekene HF opplyser i metodevurderingen at magistrelt framstilte hydrokortisonkapsler i gjennomsnitt koster 26,18 kr/mg.

Vurdering av pristilbud

Ved binyrebarkinsuffisiens er anbefalte doser av hydrokortison 8–10 mg/m²/døgn hos pasienter med kun binyrebarkinsuffisiens og 10–15 mg/m²/døgn hos pasienter med kongenitt adrenal hyperplasi (CAH), som regel i tre eller fire oppdelte doser. Pris pr mg hydrokortison er med det nye tilbudet [REDACTED] NOK.

Alkindi vil trolig brukes hovedsakelig til barn under 7 år og erstatte dagens bruk av uregistrerte og apotekfremstilte legemidler.

Pristilbudet gir en [REDACTED] sammenlignet med maksimalpris, og det var ikke nødvendig å be Legemiddelverket om oppdaterte budsjettberegninger.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Binyrebarkinsuffisiens er en alvorlig tilstand. Tilstanden er dødelig om den ikke behandles adekvat med hydrokortison erstatningsterapi. Alkindi er det første hydrokortisonpreparatet med markedsføringstillatelse spesifikt til bruk i barn. Preparatet kan erstatte bruken av hydrokortisonpreparater som ikke er godkjent til bruk til barn, men som må tilpasses til aldersriktige doser til barn. Bruk av preparater spesielt tilpasset bruk til barn øker sikkerheten ved bruken, og ulike styrker vil forenkle doseringen. Kostnaden ved bruk av Alkindi ved tilbudt pris innebærer en xxxxxxxxxxxxxxxxxxxx sammenlignet med dagens maksimalpris. Fagdirektørene anbefaler at hydrokortison granulat (Alkindi®) kan innføres til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til <18 år).

	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 dokumentert og ivare tatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Ja
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?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Må omtales /tas inn i aktuelle behandlings-retningslinjer

	Metode	Kommentar
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF datert 8 august 2019](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Hydrokortison%20\(Alkindi\)_ID2019_017%20-%20Hurtig%20metodevurdering.docx.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Hydrokortison%20(Alkindi)_ID2019_017%20-%20Hurtig%20metodevurdering.docx.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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 23. august 2019

Sak til beslutning: ID2019_017_Alkindi til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)».

Herved oversendes en sak til beslutning: Alkindi til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år) (ID2019_017).

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har 23.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.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 nyemetoder.no	22.01.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	25.02.2019
Kontakt med produsent opprettet	25.02.2019
Dokumentasjon mottatt	26.02.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	03.04.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	02.04.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	22.05.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	23.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	23.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	08.08.2019
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	

Logg ID2019_017 Hydrokortison granulat (Alkindi®) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år)

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	87 dager, derav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 87 dager.
---	--

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



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 92 – 2019 ID2018_021 Burosumab (Crysvita®) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2018_021 Burosumab (Crysvita®) til behandling av X-bundet hypofosfatemi 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Burosumab (Crysvita®) kan innføres til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) for pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av dagens behandling ved tilførsel av fosfat og vitamin D.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Burosumab til undergruppen av pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling oppfyller kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.
4. Behandlingen av XLH må gjennomføres i tråd med fastsatte kriterier, jevnfør tabell «Kriterier for behandling av XLH og oppstart Burosumab». Klinisk personell må monitorere effekt og sikkerhet ved behandlingen.
5. Det interregionale fagdirektørmøtet kan revidere start/stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_021 *Burosumab (Crysvita®) til behandling av X-bundet
Hypofosfatemi (XLH)*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lova § 23, 1.ledd.

ID 2018_021 Burosumab (Crysvita®) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at burosumab (Crysvita®) kan innføres til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) for pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av dagens behandling ved tilførsel av fosfat og vitamin D.

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

Burosumab til undergruppen av pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling oppfyller kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.

Behandlingen av XLH må gjennomføres i tråd med fastsatte kriterier, jevnfør tabell «Kriterier for behandling av XLH og oppstart Burosumab». Klinisk personell må monitorere effekt og sikkerhet ved behandlingen.

Det interregionale fagdirektørmøtet kan revidere start/stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført hurtig metodevurdering av burosumab (Crysvita®) i henhold til bestilling *ID 2018_021 Burosumab (Crysvita®) til behandling av X-bundet hypofosfatemi*. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Kyowa Kirin og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

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

X-bundet hypofosfatemi (XLH) er en sjelden, nedarvet, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen av arvelig rakitt. Rakitt (engelsk syke) skyldes i de fleste tilfeller en uttalt og langvarig mangel på vitamin D hos barn. Vitamin D hjelper kroppen med å ta opp kalsium og fosfat som er nødvendig for å bygge sterke bein.

Pasienter med XLH har inaktiverende mutasjoner i PHEX-genet, et fosfatregulerende gen lokalisert på X-kromosomet. Dette påvirker de fosfatregulerende kontrollsystemene i kroppen, og fører til økte nivåer av proteinet fibroblast vekstfaktor 23 (FGF23), et protein som hemmer reabsorpsjon av fosfat i nyrene. Det fører til økt utskillelse av fosfat fra kroppen via urin og redusert aktivisering av 25- hydroksyvitamin D til aktivt 1,25-dihydroksyvitamin D, som igjen fører til defekt i beinmineraliseringsprosessen. Dette manifesterer seg vanligvis hos pasienten i form av rakitt og bøyde og deformerte knokler (osteomalasi).

Det kliniske sykdomsbildet blant pasienter med XLH kan variere i alvorlighetsgrad, men er vanligvis dominert av hjulbeinhet, rakitt, kortvoksthet, beinsmerter, tannabscesser, samt forkalkning i sener, ligamenter og leddkapsler. XLH er en progressiv sykdom som typisk debuterer når barnet begynner å gå. Barn med XLH har ofte problemer med vanlige motoriske funksjoner som løping, hopping etc. som følge av deformasjoner i skjelettet, og de er mer utsatte for beinbrudd. Sykdommen vil ofte påvirke barnets normale fysiske utvikling, og kan føre til defekter i vekstplatene og permanent tap av vekstpotensialet. XLH er en livslang sykdom. Skader i skjelett og ledd, osteomalasi og redusert mobilitet som erverves i barndommen kan vedvare inn i voksenlivet.

Det er estimert at det tilkommer cirka ett nytt tilfelle av XLH per årskull i Norge. Cirka 21 pasienter er aktuelle for behandling med burosumab (Crysvita®) i Norge i dag. Pasienttallet forventes å være stabilt på dette nivået i årene framover.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det foreligger i dag ingen kur for XLH. Legemiddelbehandling av barn og ungdom med XLH har som formål å tilhele rakitt, redusere deformiteter i underekstremitetene, øke pasientens vekst, samt forebygge langtidskomplikasjoner relatert til ben og ledd som følge av rakitt. Hovedprinsippet for behandlingen er substitusjonsterapi som består av tilførsel av fosfat og aktivt vitamin D, vanligvis alfa-kalsidol, for å kompensere for den økte utskillelsen av fosfat og den relative mangelen på 1,25-dihydroksyvitamin D. Fosfat administreres typisk 4–6 ganger daglig, ettersom serumnivåene av fosfat synker ned til utgangsnivået i løpet av noen få timer etter inntak. Dosene av fosfat og vitamin D må titreres nøye for hver enkelt pasient for å optimalisere tilheling av rakitten, samtidig som risikoen for bivirkninger holdes lav. Med denne behandlingen kan rakitten tilheles, deformitetene i underekstremitetene reduseres og tilveksten økes.

Behandlingen starter vanligvis kort tid etter at diagnosen er stilt, og bør vare fram til barnet når sin endelige høyde og epifyseskivene i knoklene er lukket.

Behandling med burosumab

Burosumab fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i februar 2018 for indikasjonen «behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) med radiografisk verifisert bensykdom hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst». Preparatet fikk innvilget en såkalt betinget MT, som medfører at MT-innehaveren Kyowa Kirin i løpet av 2019–2020 er forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater fra tre pågående kliniske studier på barn fra 5–12 år, 1–4 år og 1–12 år. Burosumab er tilkjent status som «orphan drug» (legemiddel til behandling av sjelden tilstand).

Virkningsmekanisme

Burosumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Dermed hindres FGF23 fra å hemme nyrenes reabsorpsjon av fosfat tilbake i blodstrømmen, og nivåene av fosfat i blodet økes.

Administrasjon

Burosumab gis som subkutane injeksjoner annenhver uke.

Bivirkninger/sikkerhet

Vanlige bivirkninger ved behandling med burosumab er reaksjoner på injeksjonsstedet, hodepine, smerter i armer og bein, reduserte nivåer av vitamin D, utslett, tannpine, tannabscesser, muskelsmerter og svimmelhet. Ingen pasienter i de kliniske studiene som omtales nedenfor avsluttet behandlingen med burosumab som følge av bivirkninger.

Komparator

SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er konvensjonell behandling som består av fosfat og aktiv vitamin D-analog som tas oralt.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den generelle effekten av behandling med burosumab med hensyn til tilheling av rakitt er demonstrert gjennom de to åpne og ukontrollerte fase II-studiene CL201 og CL205, og den åpne, randomiserte, kontrollerte fase III-studien CL301. Effektestimatene i den helseøkonomiske modellen bygger på resultater fra disse tre studiene, samt de to retrospektive kohortestudiene CL002 og UK Chart, sammenstilt i en naiv indirekte sammenligning. Videre bygger effektestimatene for konvensjonell terapi-armen i modellen på en antagelse om at pasientene allerede har «hentet ut» effekten det er mulig å få av denne behandlingen, og derfor bare vil ha stabil sykdomsaktivitet fra modellstart og ut hele livsløpet, uten å oppleve forbedring/forverring. De tre kliniske studiene av burosumab er korte med en oppfølgingstid på inntil 88 uker, mens effekten er modellert i et livstidsperspektiv. SLV mener det er en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til størrelsen på mereffekten av behandling med burosumab (Crysvita®) sammenlignet med konvensjonell terapi.

Alvorlighet

SLV har beregnet at XLH for denne populasjonen behandlet med konvensjonell terapi har et absolutt prognosetap (APT) på cirka 20 kvalitetsjusterte leveår (QALY). SLV har også beregnet APT for de pasientene som ikke får tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling. APT for denne gruppen av pasienter er beregnet til cirka 30,8 QALY.

Helseøkonomi

Ressursbruk

Merkostnaden ved behandling med burosumab består i all hovedsak av legemiddelkostnaden. Den totale kostnaden ved behandling med konvensjonell terapi er forholdsvis lav, og behandling med burosumab vil derfor ikke innebære vesentlig besparelse av andre ressurser i helsetjenesten.

Kostnadseffektivitet

I analysen SLV mener er mest sannsynlig (med dagens legemiddelpriser) er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår for Crysvita sammenlignet med konvensjonell terapi: 11 462 548 kroner per QALY. *For nærmere omtale av kostnadseffektivitet, se metodevurderingen side 6-7.*

For undergruppen som ikke får tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling er merkostnad per vunnet QALY for burosumab basert på mottatt tilbudspris [REDACTED] NOK.

Budsjettkonsekvenser

SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Crysvida ved behandling av XLH vil være om lag 54 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

XLH er en alvorlig, arvelig sykdom som vanligvis debutterer i løpet av barns første 1–2 leveår. Sykdommen kan gi skader og feilstillinger på skjelett og ledd som kan vedvare inn i voksenlivet. Dagens behandlingsregime av sykdommen kan gi god effekt hos mange pasienter med XLH, men kan være vanskelig å gjennomføre i praksis som følge av hyppige daglige administrasjoner (ofte 4–6 ganger daglig) og uttalt vond smak på fosfatmiksturen. SLV vurderer at det er en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Dette er en konsekvens av mange faktorer, inkludert at analysen er sammensatt av data fra mange ulike studier/kilder, effektestimaterne for burosumab og konvensjonell terapi bygger på ujusterte sammenligninger, og at de kliniske studiene var små og hadde relativt kort oppfølgingstid.

Pasienter som ikke oppnår adekvat sykdomskontroll ved konvensjonell behandling er mer alvorlig stilt, og har en større gevinst av behandling med burosumab. SLV har i scenarioanalyse vist at en behandling avgrenset til en slik populasjon vil ha vesentlig lavere kostnad per QALY.

Denne scenarioanalysen er basert på studien CL301, som kun inkluderte pasienter som, til tross for å ha mottatt konvensjonell behandling over minst 6-12 måneder, hadde relativt alvorlig grad av rakitt.

Sykehusinnkjøp har forhandlet med leverandøren Kyowa Kirin, og har mottatt et pristilbud, *se vedlagte notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 8. august 2019*. Der vises i tabellform oversikt over merkostnad per vunnet QALY for burosumab til de ulike pasientpopulasjonene, basert på maksimal AUP uten merverdi og basert på mottatt pristilbud.

Legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

I følge legemiddelforskriften §14-5 kan et legemiddel hvor ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten likevel i særskilte tilfeller innvilges forhåndsgodkjent refusjon dersom legemidlet er rettet inn mot særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand der forventet nytte av legemiddelet er stor. I Notat 13.12.2017 – *Ordning for hurtig metodevurdering av legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand* er det utarbeidet veiledende kriterier for vurdering av om et legemiddel er til behandling av en særskilt liten pasientgruppe med svært alvorlig tilstand:

1. Særskilt liten pasientgruppe:
 - a. Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis
 - b. Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel
2. Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum ca. 30 tapte gode leveår.

3. Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum ca. 2 gode leveår sammenlignet med standard behandling.

For at et legemiddel skal kunne vurderes i henhold til §14-5 i legemiddelforskriften, må i prinsippet alle de tre veiledende kriteriene være oppfylt.

I SLVs hovedanalyse, som legger til grunn dagens totale pasientpopulasjon av barn med XLH, er det absolutte prognosetapet beregnet til i overkant av 20 QALY, og nytten av den aktuelle behandlingen anslått å være cirka 1,21 QALY. SLV har også beregnet APT og mergevinst for de pasientene som ikke får en adekvat respons ved konvensjonell behandling. Disse pasientene får et større prognosetap og større gevinst av behandling. APT for denne gruppa av pasienter er estimert til cirka 30,8 QALY, og mergevinsten ved den aktuelle behandlingen er estimert til cirka 8 QALY. For denne populasjonen oppfyller burosumab kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for burosumab basert på mottatt tilbudspris er [REDACTED] NOK.

Budsjettkonsekvens

Størrelsen på pasientpopulasjonen som ikke oppnår tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling er ikke tallfestet. Det er rimelig å anta at den er vesentlig lavere enn den totale populasjonen. Budsjettkonsekvensene ved innføring av burosumab vil derfor sannsynligvis være betydelig lavere enn dette. For hele pasientpopulasjon med XLH ville budsjettkonsekvensene basert på mottatt pristilbud være [REDACTED] millioner NOK inklusive merverdi per år. Budsjettkonsekvensene ved innføring av burosumab vil derfor sannsynligvis være betydelig lavere enn og ikke overstige dette. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Kriterier for behandling av XLH og oppstart Burosumab

I rapporten anbefaler SLV at dersom man innfører burosumab til en slik avgrenset pasientpopulasjon (pasienter som ikke oppnår en adekvat respons ved konvensjonell terapi), bør det i samråd med kliniske eksperter utarbeides tydelige kriterier for når behandling skal iverksettes. Sykehusinnkjøp har i samråd med kliniske eksperter fått innspill på konkrete start og stoppkriterier. Kriteriene er gjengitt i tabellen:

Kriterier for behandling av XLH og oppstart Burosumab
Barn med påvist XLHP skal i utgangspunktet behandles med konvensjonell behandling i 12-18 mnd.
Før oppstart av konvensjonell behandling og senere evalueringer skal følgende utredning utføres: - Røntgen av venstre hånd samt knær (og hofte?) for å vurdere grad av rakitt. Ultralyd nyrer og urinveier (nefrokalcinose eller urinveiskonkrement?) - S-kalsium, s-fosfat, ALP, PTH, vitamin D-status med metabolitter, s-kreatinin - U-kreatinin og U-Ca bestemmes i morgenurin. - Generell klinisk undersøkelse utføres inkludert høyde, vekt (kroppsmål, inkl sitte høyde og armspenn), tannstatus og vurdering av pubertetsstadium
Etter 12-18 mnd skal utredningen gjentas Om det ikke er tilfredsstillende bedring i klinikk (tilveksthastighet, smerter), bedring av rakittforandringer, bedring av laboratorieprøver eller konvensjonell behandling ikke har latt seg gjennomføre, skal en starte prøvebehandling med Burosumab.
Etter 18 mnd på Burosumab skal utredningen gjentas. Om det er en klar bedring (se over) skal man fortsette behandling. Om det ikke er noen effekt av behandling skal en gå tilbake til konvensjonell behandling.
I familier der indeks pasienten behandles med Burosumab kan man ved diagnostisering av søsken vurdere (på bakgrunn av initial utredning) å starte direkte på Burosumab og evaluere effekt etter 18 mnd.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prisnotat fra Sykehusinnkjøp, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. X-bundet hypofosfatemi (XLH) er en alvorlig sykdom. Det foreligger i dag ingen kur for XLH. Gjeldende behandling er tilførsel av fosfat og vitamin D, som må administreres 4-6 ganger per døgn og titreres nøye for den enkelte pasient. Behandlingen kan være krevende å gjennomføre. Burosumab gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Dermed hindres FGF23 fra å hemme nyrenes reabsorpsjon av fosfat tilbake i blodstrømmen, og nivåene av fosfat i blodet økes. Burosumab gis som subkutan injeksjon en gang annenhver uke. Absolutt prognosetap for pasientgruppen med XLH er beregnet til cirka 20 QALY. Nytteten av behandling med burosumab for denne pasientgruppen er beregnet til 1,21 QALY. Det antas mest hensiktsmessig å starte behandling med burosumab til pasienter som ikke har hatt tilstrekkelig effekt av gjeldende symptombehandling. For denne undergruppen er absolutt prognosetap beregnet til 30 QALY, og nytteten av behandling med burosumab beregnet til cirka 8 QALY. For denne populasjonen oppfyller burosumab kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for burosumab basert på mottatt tilbudspris er [REDACTED] NOK. Pasientgruppen kan omfatte inntil 21 pasienter pr år.

Fagdirektørene anbefaler at burosumab (Crysvita®) kan innføres til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) for pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av dagens behandling ved tilførsel av fosfat og vitamin D. Behandlingen av XLH må gjennomføres i tråd med fastsatte kriterier, jevnfør tabell «Kriterier for behandling av XLH og oppstart Burosumab». Klinisk personell må monitorere effekt og sikkerhet ved behandlingen. Det interregionale fagdirektørmøtet kan revidere start/stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser,	Ja

	Metode	Kommentar
	kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	
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 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?	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?	Prioritering mellom grupper. De tre veiledende kriteriene omtalt i <i>Ordning for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand</i> er oppfylt, og legemiddelet kan vurderes i henhold til legemiddelforskriften §14-5.

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja, i tråd med fastsatte kriterier: «Kriterier for behandling av XLH og oppstart burosumab».
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Ja. Se kriteriene i tabell. Det interregionale fagdirektørmøtet kan revidere start/stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenke:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF datert 8 august 2019](#) Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 8. august 2019
4. Lenke til rapport: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Burosumab%20\(Crysvita\)_ID2018_021%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Burosumab%20(Crysvita)_ID2018_021%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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 15. august 2019

Sak til beslutning: ID2018_021 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_021 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 15.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.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 nyemetoder.no	19.03.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.04.2018
Kontakt med produsent opprettet	02.07.2018
Dokumentasjon mottatt	29.10.2018
Start metodevurdering	29.10.2018
Fageksperter kontaktet første gang	23.01.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	12.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	05.05.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	07.05.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	15.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	15.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 04.02.2019, mottatt 19.03.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	08.08.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	15 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	188 dager, hvorav 15 dager i påvente av ytterligere opplysninger og 21 dager i påvente av kommentarer på rapportutkast fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 152 dager.
---	--

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



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 93 – 2019 ID 2018_027 Abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID 2018_027 Abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer kan innføres til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. oktober 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_027 *Abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med
aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ
lokalavansert eller metastatisk brystkreft*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lova § 23, 1.ledd.

ID 2018_027 Abemaciklib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at abemaciklib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer kan innføres til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

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

Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. oktober 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført hurtig metodevurdering av abemaciklib (Verzenios®) i henhold til bestilling *ID 2018_027 Abemaciklib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft*. SLV har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av abemaciklib i henhold til denne bestillingen. SLV tok utgangspunkt i informasjon innsendt av firma Lilly og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Brystkreft er den klart hyppigste kreftform hos kvinner, og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner. De fleste som rammes er over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende

tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. 25–30 % av tilfellene er aggressive. Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i armhulen. Dette omfatter ca 25 % av pasientene på diagnosetidspunktet. For pasienter med omfattende spredning til armhule, svulst over 5 cm eller svulst som har vokst inn i hud/brystvegg betegnes brystkreften som lokalavansert. Ca 10 % av all brystkreft er lokalavansert eller har stadium III. Metastatisk brystkreft innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser primært i skjelett (40-75 %), lunger/pleura (2-15 %) og lever (3-10 %). Spredning til andre organer som hjerne og hud forekommer også. Metastatisk brystkreft tilsvare kreft i stadium IV. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnosetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling mot metastatisk brystkreft.

Alvorlighet og prognosetap

Metastatisk brystkreft er i dag en uhelbredelig sykdom og regnes som alvorlig. Det er her gjort en kostnadsminimeringsanalyse med hensikt å vise hvorvidt abemaciklib + aromatasehemmer (AI) har sammenlignbar effekt og sikkerhet som to andre CDK4/6 hemmere i kombinasjon med AI. Det er derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. SLV har i metodevurderingene for ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI anslått at absolutt prognosetap (APT) for den aktuelle pasientpopulasjonen ligger mellom 12 og 14 QALY. Det antas at dette også vil gjelde for denne metodevurderingen.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er tidligere estimert at cirka 350 pasienter er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer og aromatasehemmer (AI) i kombinasjon hvert år i Norge.

Behandling av lokalavansert/metastatisk brystkreft i første linje

Behandling med abemaciklib

Indikasjon

Abemaciklib er indisert til behandling av kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som har fått tidligere endokrin behandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner bør endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Aktuell indikasjon for *denne* metodevurderingen er abemaciklib i kombinasjon med AI som innledende endokrin behandling.

Virkningsmekanisme

Abemaciklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Cyklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

Dosering

Anbefalt dose abemaciklib er én tablett à 150 mg, to ganger daglig i kombinasjon med endokrin behandling. Abemaciklib bør tas kontinuerlig (dag 1-28 av gjentatte 28-dagerssykluser) så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet inntreffer. Ved enkelte bivirkninger kan dosereduksjon være aktuelt.

Bivirkninger

Sikkerhetsdata for abemaciclib i kombinasjon med AI skriver seg fra MONARCH-3 studien. De vanligste bivirkningene her var diare (82 %), neutropeni (44 %), fatigue (41 %), kvalme (41 %), anemi (32 %), magesmerter (31 %), oppkast (30 %) og alopeci (28 %).

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i 2019. Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG).

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, å lindre symptomer, og å forlenge overlevelsen.

Handlingsprogrammet for avansert og metastatisk brystkreft er inndelt i to hovedområder; endokrin behandling og ikke-hormonell behandling. Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter som skal ha endokrin behandling, og det er dette som beskrives videre.

Ved potensielt endokrinfølsom lokalavansert/metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ikke vist noen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. Endokrin behandling gir dessuten mindre bivirkninger. Hos pasienter med rask sykdomsutvikling bør imidlertid cytostatika velges innledningsvis. Dette gjelder for eksempel pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspne på grunn av lungecarcinomatose hvor sykdomsutviklingen ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons.

Tidligere var antiøstroget tamoxifen førstevalget i behandlingen av HR-positiv metastatisk sykdom, men etter introduksjonen av spesifikke aromatasehemmere, ble disse førstevalg hos postmenopausale kvinner uavhengig av om tamoxifen er benyttet adjuvant eller ikke. Anti-østroget fulvestrant kan være et sammenlignbart alternativ til aromatasehemmer.

Det er erfaring med bruk av CDK4/6 hemmer (palbociklib/ribosiklib) i kombinasjon med aromatasehemmer i norsk klinisk praksis. Palbociklib (Ibrance®) ble tatt i bruk på individuell stønad i Norge da legemiddelet fikk markedsføringstillatelse (MT), og denne bruken fortsatte da finansieringen ble overført til helseforetakene 01.05.2017. Både palbociklib og ribociklib (Kisqali®) i kombinasjon med AI er nå metodevurdert og innført i spesialisthelsetjenesten etter beslutning i Beslutningsforum. Disse er vurdert som klinisk likeverdige, og det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer med virkning fra 01.04.2019.

Det nasjonale handlingsprogrammet anbefaler aromatasehemmer + palbociklib/ribosiklib i første linje ved behov for endokrin behandling ved metastaser, men dette er ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi eller eldre pasienter.

Komparator

Ettersom denne metodevurderingen er avgrenset til kun å skulle vurdere relativ effekt og sikkerhet av abemaciclib sammenlignet med andre CDK4/6-hemmere, mener SLV at

både palbociklib og ribociklib, begge i kombinasjon med AI, er å anse som relevante komparatorer for denne metodevurderingen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Abemaciklib er en selektiv CDK4/6 hemmer, og fører til redusert celleproliferasjon. I kombinasjon med aromatasehemmer (AI) øker hemmingen av tumorvekst. Effekt og sikkerhet av abemaciklib + AI er undersøkt i MONARCH3 studien; en randomisert, dobbelblindet, fase III studie blant hormonreseptor(HR)-positive, HER2 negative kvinner med lokalavansert eller metastatisk brystkreft, som ikke hadde mottatt tidligere systemisk behandling i denne settingen. Pasientene ble randomisert til behandling med en kombinasjon av abemaciklib + AI eller monoterapi med AI. Relevant sammenligningsgrunnlag i norsk klinisk praksis er CDK4/6 hemmerne palbociklib/ribosiklib i kombinasjon med AI, men det er ikke identifisert head-to-head studier som har undersøkt den relative effekten og sikkerheten av abemaciklib + AI sammenlignet med denne behandlingen. Lilly har derfor levert en nettverksmetaanalyse (NMA), samt en oppdatert indirekte sammenligning (ITC) for å belyse relativ effekt.

Sikkerhet

Mens behandling med palbociklib/ribosiklib + AI er forbundet med en høyere forekomst av blant annet nøytropeni og leukopeni relativt til AI monoterapi, er abemaciklib + AI forbundet med blant annet diaré. Det var observert en avtagende andel pasienter som hadde denne bivirkningen per behandlingssyklus med abemaciklib i MONARCH-3 studien. Flere pasienter avslutter behandling med abemaciklib enn palbociklib/ribosiklib grunnet bivirkninger. Denne forskjellen er ikke statistisk signifikant.

Legemiddelverkets totalvurdering av effekt, bivirkninger og usikkerhet

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert i MONARCH-3. Hensikten med den indirekte sammenligningen i denne metodevurderingen har vært å vurdere hvorvidt abemaciklib + AI har tilsvarende effekt og sikkerhet som palbociklib/ribosiklib + AI. En indirekte sammenligning vil alltid innebære elementer av usikkerhet. Samlet viser analysen at abemaciklib + AI per i dag har en komparativ effekt med palbociklib/ribosiklib + AI for endepunktene progresjonsfri overlevelse (PFS), objektiv respons rate (ORR) og clinical benefit rate (CBR). Resultater for totaloverlevelse (OS) kan ikke tolkes på grunn av umodne data. Det er ikke dokumentert noen mereffekt for noen av de tre regimene i den indirekte sammenligningen som er fremlagt.

Tolkningen av sikkerhetsresultatene for abemaciklib + AI vs de to andre CDK4/6 hemmerne + AI har vært utfordrende. Det er ikke mottatt innspill fra kliniske eksperter vedrørende klinisk relevans av forskjeller i bivirkningsprofil. Samlet forekomst av grad 3 og 4 bivirkninger er lik eller litt lavere for abemaciklib + AI sammenlignet med de andre CDK4/6-hemmerne + AI, avhengig av måten dette analyseres på. Typen bivirkning og innvirkningen disse bivirkningene har på seponering er imidlertid ulik mellom abemaciklib + AI og palbociklib/ribosiklib + AI. Forskjellene mellom de ulike bivirkningsprofilene kan dermed være klinisk relevant, selv om den totale mengden bivirkninger er lik eller litt lavere for abemaciklib + AI.

De sykdomsspesifikke pasientrapporterte utfallene (EORTC QLQ-C30) i MONARCH-3 studien viser en klinisk og statistisk signifikant forskjell for diarè i disfavør av abemaciclib-armen sammenlignet med placebo.

SLV har også beregnet at risikoen for seponering grunnet bivirkninger er større for abemaciclib kombinasjonsbehandling. Forskjellen er ikke statistisk signifikant, og det er noe usikkerhet rundt måten disse resultatene er rapportert på. Det ikke er kjent om (og eventuelt i hvor stor grad) det at flere pasienter avslutter abemaciclib før progresjon vil kunne påvirke progresjonsfri overlevelse ved en lengre oppfølgingstid.

Konklusjon:

Det er ikke dokumentert noen forskjell i effekt mellom de tre regimene i den indirekte sammenligningen som er fremlagt. Hvorvidt de samlede forskjellene i bivirkningsprofil for abemaciclib + AI sammenlignet med de andre CDK4/6 hemmerne er klinisk relevant er ikke vurdert.

Helseøkonomi

SLV har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne saken.

Det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer, se *Notat fra Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS), datert 6. august 2019*. I gjeldende anbefalinger som gjelder fram til 30.03.2020 er Kisqali anbefalt første valg.

HR-positiv, HER2-negativ brystkreft med spredning: CDK 4/6-hemmere			
Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad i LIS AUP	Dosering og admin. form
Førstevalg	Ribociclib (Kisqali) *		600 mg tablett daglig i 21 dager 7 dager pause
Andrevalg	Palbociclib (Ibrance) **		150 mg tablett daglig i 21 dager 7 dager pause

LIS spesialistgruppe vurderte ikke Verzenios som faglig likeverdig som Kisqali og Ibrance på tidspunktet hvor gjeldende anbefaling ble utarbeidet. Verzenios er derfor ikke vurdert som et rangert produkt i anbudskonkurransen.

Hvorvidt Verzenios vurderes som faglig likeverdig med Ibrance og Kisqali i neste års anbudskonkurranse vil avhenge av LIS spesialistgruppes vurdering i forbindelse med neste års anbud. Prisen på Verzenios synes å oppfylle kriteriet for kostnadseffektivitet.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prisnotat fra Sykehusinnkjøp, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Lokalavansert eller metastatisk brystkreft har dårlig prognose. For denne pasientgruppen er det absolutte prognosetap beregnet å ligge mellom 12 og 14 QALY. Det er erfaring med bruk av CDK4/6 hemmer (palbociclib/ribociclib) i kombinasjon med aromatasehemmer i norsk klinisk praksis. Abemaciclib (Verzenios®) er en ny CDK4/6 hemmer til bruk sammen med aromatasehemmer på denne indikasjon. Abemaciclib synes å oppfylle kriteriet for kostnadseffektivitet, men ble ikke vurdert som faglig likeverdig med CDK4/6 hemmerne

som er etablert som første og andre valg på denne indikasjon. Bivirkningsprofilen skiller seg noe fra bivirkningsprofilen for de to preparatene som er etablert behandling. Fagdirektørene anbefaler at abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer kan innføres til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

	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 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?	Ja.
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

	Metode	Kommentar
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Oppdatere gjeldende retningslinjer i tråd med beslutningen i Beslutningsforum RHF.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF datert 5 august 2019](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Abemaciklib%20\(Verzenios\)_ID_2018_027%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Abemaciklib%20(Verzenios)_ID_2018_027%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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 23. august 2019

Sak til beslutning: ID2018_027 Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_027 Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 23.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.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 nyemetoder.no	19.11.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	19.11.2018
Kontakt med produsent opprettet	23.04.2018
Dokumentasjon mottatt	11.12.2018
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	25.03.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	05.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	25.06.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	26.06.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	23.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	23.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 30.01.2019, mottatt 27.02.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	57 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Logg ID ID2018_027 Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	196 dager hvorav 57 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 139 dager.
---	---

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



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 94 – 2019 ID2017_116 Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systematiske behandlinger

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2017_116 Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systematiske behandlinger 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Tisagenlecleucel (Kymriah®) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

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

Vedlegg: *Notat ID 2017_116 Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systematiske behandlinger, med vedlegg*

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lov § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lov §§ 15,2. ledd og 23, 1.ledd

ID 2017_116 Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tisagenlecleucel (Kymriah®) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet tisagenlecleucel (Kymriah®) i henhold til bestilling *ID2017_116: Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom. (Hurtig metodevurdering av legemiddelet tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger*). SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av firma Novartis og godkjent preparatomtale. SLV har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen og pasientgrunnlag i Norge

Relapserende/refraktært (r/r) diffust storcellet B- cellelymfom (DLBCL) er et hurtigvoksende aggressivt B-cellelymfom. Det er den vanligste subtypen av non-Hodgkins lymfom (NHL). Pasienter med DLBCL utgjør ca 30-35 % av alle NHL-tilfeller.

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

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

Cirka 340 pasienter får hvert år denne diagnosen i Norge. Sykdommen kan forekomme hos barn. Insidensen øker med økende alder. Den norske pasientpopulasjonen som forventes å være aktuelle for behandling med tisagenlecleucel anslås av norske klinikere å hovedsakelig ligge mellom 50 og 70 år, med en median alder på cirka 60 år.

DLBCL-populasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er pasienter som har hatt tilbakefall eller har refraktær sykdom etter to eller flere systemiske behandlinger.

Norske klinikere anslår at cirka 20 pasienter med r/r DLBCL kan være aktuelle for CAR-T celle behandling hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Pasienter med r/r DLBCL har dårlig prognose med dagens behandling.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. SLV har beregnet at absolutt prognosetap er cirka 15-16 gode leveår for denne pasientgruppen.

Behandling

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av DLBCL er beskrevet i "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer" fra Helsedirektoratet. I dag blir ca. 50 – 60 % av pasientene kurert ved standard førstelinjebehandling med R-CHOP (rituksimab med syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon). Pasienter med tilbakefall vil få ny behandling med kjemoterapi, etterfulgt av høydose

kjemoterapibehandling og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) for de som responderer og som er egnet for slik behandling. For pasienter som er refraktære eller har hatt to eller flere tilbakefall, er dagens behandling ulike kjemoterapikombinasjoner med rituksimab. Pasienter som får respons på tredjelinje eller senere linjer kjemoterapi, og som har god allmenntilstand, kan få SCT (autolog eller allogen).

SLV har valgt kjemoterapi med rituksimab, etterfulgt av SCT hos pasienter som er egnet, som komparator i metodevurderingen.

Behandling med tisagenlecleucel

Indikasjon

- Akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall hos pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år.
- Voksne pasienter med relapserende eller refraktært diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

Tisagenlecleucel (Kymriah) ble innført til behandling på indikasjonen B-ALL i møte i Beslutningsforum 17. desember 2018 (sak 152-2018) – se [saksdokumenter](#) og [beslutning](#). I beslutningen spesifiseres elementer som må være på plass før behandlingen kan tas i bruk.

Tisagenlecleucel er CAR-T celleterapi. Det er en autolog immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor til å uttrykke en kimær antigen reseptor (engelsk: chimeric antigen receptor, CAR) rettet mot CD19. Viruset som brukes for å genmodifisere T-cellene er modifisert slik at det ikke kan forårsake sykdommer i mennesker. CD19 er et protein som uttrykkes på overflaten av B-celler. Når T-celler med CD19-spesifikke reseptorer ekspanderes og føres tilbake til pasienten, vil T-cellene identifisere og eliminere B-celler som uttrykker CD19. Antigenet CD19 finnes kun på B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler, som ved f.eks.

DLBCL. (Når tisagenlecleucel gis til pasienten, vil de modifiserte T-cellene gjenkjenne og drepe kreftcellene, og dermed bidra til å fjerne kreftsykdommen.)

Den kliniske prosessen starter med leukaferese, hvor pasientens egne mononukleære celler, inkludert T-celler, høstes fra perifert blod. Cellene sendes til et sentralt produksjonslaboratorium, hvor CAR-T cellene blir laget ved å bruke et lentivirus til å sette DNA-et for det kimære proteinet inn i DNA-et til pasientens T-celler. De modifiserte cellene blir deretter stimulert og ekspandert, for så å bli fryst ned og sendt tilbake til behandlingsstedet.

Tisagenlecleucel gis som infusjon, og er en engangsbehandling. Før infusjonen får pasientene en kur med lymfodepleterende kjemoterapi (vanligvis fludarabin i kombinasjon med syklofosamid) for å redusere antallet konkurrerende T-celler. Ifølge Novartis, vil produksjon og frigiving av ferdig tisagenlecleucel vanligvis ta 3-4 uker. Noen pasienter vil trenge kjemoterapi for å stabilisere kreftsykdommen mens de venter på infusjon med tisagenlecleucel. I denne ventetiden vil noen pasienter dø, mens andre blir for syke til å kunne tolerere behandling med CAR-T celler. I tillegg vil produksjonsprosessen i noen tilfeller ikke lykkes med å lage et tilstrekkelig antall CAR-T celler nødvendig for behandlingen.

Effektdokumentasjon

Klinisk effekt og sikkerhet for tisagenlecleucel er vist i en åpen, enarmet, fase 2 studie (JULIET) hos voksne pasienter med residivert eller refraktært DLBCL. Primært endepunkt var beste totale responsrate, som inkluderte komplett respons (CR) og partiell respons (PR). Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) var sekundære endepunkter. JULIET pågår fortsatt. Ved datakutt 21.05.2018 var median oppfølgingstid 19,3 måneder (fra 0,4 til 28,9 måneder) etter infusjon. Data fra siste datakutt 11.12.2018 er også vurdert, men er foreløpig konfidensielle. Av 167 pasienter som ble innrullert i JULIET, fikk 115 (69 %) infusjon med tisagenlecleucel. Årsaker til frafall før infusjon var død (n=16), legens beslutning (n=16), at tisagenlecleucel ikke kunne produseres (n=13), bivirkninger (n=4), pasientens beslutning (n=2) og protokollavvik (n=1). Median tid fra innrulling til CAR-T infusjon var 54 dager (fra 30 til 357 dager).

Beste totale responsrate var 54 % hos pasienter som hadde fått tisagenlecleucel minst 3 måneder før datakutt (99 pasienter). Totalt 40 % av pasientene oppnådde CR. I intention-to-treat (ITT) analysen av alle innrullerte pasienter (167 pasienter), var sannsynligheten for PFS og OS henholdsvis 35 % og 57 % ved 6 måneder, og 31 % og 40 % ved 12 måneder. Median PFS var 4,6 måneder (95 % KI: 3,7 – 5,2) og median OS var 10,6 måneder (95 % KI: 8,3 – 16,1).

JULIET har enkeltarmet studiedesign, og Novartis har gjort justerte indirekte sammenligninger (matching-adjusted indirect comparisons, MAIC) med historiske kontroller for å estimere relativ effekt av tisagenlecleucel sammenlignet med kjemoterapi. CORAL er en randomisert, fase 3 studie som sammenlignet to kjemoterapiregimer, etterfulgt av ASCT, i andrelinjebehandling av pasienter med residivert DLBCL. Pasienter i CORAL som fikk tilbakefall etter ASCT (n=75) eller som feilet på kjemoterapi og ikke gikk videre til ASCT (n=203), er fulgt opp i observasjonsstudier. SLV vurderer at disse CORAL forlengelsesstudiene kan aksepteres som kilde for historisk kontroll. Det var ikke mulig å justere for viktige forskjeller mellom armene i MAIC-analysen, og resultatene fra denne skiller seg lite fra en ujustert sammenligning. Hovedutfordringen i sammenligningen, er en betydelig «lead time»-bias

i favør av JULIET, som ikke ville vært tilstede hvis JULIET var en randomisert kontrollert studie. Størrelsen på mereffekten av tisagenlecleucel er derfor usikker siden sammenligningen er påvirket av de mange tidlige dødsfallene i CORAL forlengelsesstudiene. SLVs base case er bygget på en «lead time»-justert analyse hvor startpunkt for analysen av overlevelse er samkjørt mellom armene og hvor CORAL pasienter som ikke ville være kvalifisert for innrulling i JULIET er fjernet.

Sikkerhet

Det er svært alvorlige bivirkninger knyttet til denne behandlingen. Det kreves mer oppfølging både i tid og omfang for å håndtere bivirkningene sammenliknet med annen type legemiddelbehandling. De fleste får bivirkninger etter infusjon av tisagenlecleucel. Etter hvert som de aktiverte CAR-T cellene prolifrerer i pasienten og dreper kreftceller, vil inflammatoriske cytokiner frisettes. Dette kan forårsake cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) med symptomer som høy feber, lavt blodtrykk og pustevansker. En annen vanlig og alvorlig bivirkning er nevrotoksisitet. De vanligste nevrologiske bivirkningene er encefalopati, hodepine, delirium, afasi, angst og tremor. CRS og nevrotoksisitet kan være livstruende og kreve behandling i intensivavdeling på sykehus. Pasientene skal derfor overvåkes daglig de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger, og skal informeres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjonen.

En annen viktig bivirkning er hypogammaglobulinemi på grunn av B-celleaplasti. Pasienter med redusert nivå av immunoglobuliner, som produseres av B-celler, har økt risiko for infeksjoner og kan trenge månedlig substitusjonsbehandling med immunoglobuliner intravenøst (IVIG). Varigheten av B-celleaplasti er ikke kjent, men kan vare så lenge tisagenlecleucel er tilstede i pasienten.

De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene i kliniske studier hos pasienter med DLBCL var CRS (57 %), infeksjoner (54 %), feber (35 %), diaré (32 %), kvalme (29 %), hypotensjon (26 %) og fatigue (26 %). Bivirkninger av grad 3 og 4 ble rapportert hos 89 % av pasientene. De vanligste grad 3 og 4 avvikende hematologiske laboratoriefunnene var redusert antall lymfocytter (95 %), redusert antall nøytrofile (81 %), redusert antall hvite blodceller (77 %), redusert hemoglobinnivå (59 %) og redusert antall blodplater (55 %).

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Novartis mottatt 02.07.2018. Novartis sendte inn en oppdatert modell 01.04.2019, som er basert på data fra siste datakutt i JULIET, og har i den anledning også oppdatert noen av forutsetningene i sitt basecase i tråd med forutsetningene i SLVs basecase.

Den viktigste forskjellen mellom SLVs basecase og Novartis' basecase, er sammenligningen av JULIET vs. CORAL forlengelsesstudier. SLVs basecase er bygget på en «lead time»-justert -analyse hvor CORAL-pasienter som døde tidlig, og som dermed ikke ville vært kvalifisert for innrulling i JULIET, er fjernet. Denne justeringen øker andel pasienter som får etterfølgende SCT og overlevelse i komparatorarmen.

SLV har estimert en inkrementell kostnad-effektbrøk (ICER) for tisagenlecleucel sammenliknet med kjemoterapi. SLV mener at både ITT populasjonen (innrullerte pasienter) og mITT populasjonen (infuserte pasienter) er relevante for beslutningstaking. I analysene antas pasienter som forblir progresjonsfrie å være «kurert». Analysene har en rekke viktige begrensninger og usikkerheter. SLV anser derfor at estimatene for kostnadseffektivitet er svært usikre.

I SLVs analyser, med dagens maksimalpriser for legemidlene, er merkostnad for tisagenlecleucel sammenlignet med kjemoterapi:

- 1,8 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for innrullerte pasienter.
- 2,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for infuserte pasienter.

I et scenario der analysen av overlevelse starter fra innrulling i JULIET og fra siste tilbakefall i kjemoterapi-armen, var merkostnad for tisagenlecleucel 1,4 millioner NOK per vunnet QALY.

Budsjettkonsekvenser

SLV har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene vil være om lag 53 – 76 millioner NOK per år i år fem, hvis tidsagenlecleucel innføres til behandling av voksne med r/r DLBCL.

Legemiddelverkets totalvurdering

SLV har identifisert en rekke viktige begrensninger og usikkerheter i analysene, og disse er fortsatt tilstede. Studien JULIET har enkeltarmet studiedesign, er relativt liten (167 innrullerte pasienter, 115 infuserte pasienter) og median oppfølgingstid er foreløpig vel 2 år. JULIET mangler kontrollarm. Det er derfor ikke mulig å sammenligne resultater fra denne studien med resultater fra komparatorstudiene uten stor grad av usikkerhet. Langtidsvirkninger - både for effekt og bivirkninger - er foreløpig ikke kjent. Så langt har ingen studier av CAR-T celleterapi fulgt pasientene lenge nok til å fastslå om pasienter med vedvarende respons kan anses å være kurert. SLV vurderer at estimert gevinst i totaloverlevelse og gevinst regnet i kvalitetsjusterte leveår for tisagenlecleucel sammenlignet med kjemoterapi, er svært usikker.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra Novartis – se *Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 7. august 2019*.

For alle scenariene omtalt i SLVs metodevurdering ligger kostnadsnivået basert på maksimalpris langt over hva som vanligvis aksepteres.

I notatet vises ICER-kurve for begge pasientgruppene som SLV har analysert for henholdsvis ITT- og mITT-populasjonen. Alvorlighetsgraden er beregnet til 15-16 gode leveår.

Novartis har tilbudt en [redacted] pst. Med denne prisen er merkostnad for Kymriah sammenlignet med kjemoterapi:

- [redacted] millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for innrullerte pasienter.
- [redacted] millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for infuserte pasienter.

Novartis har i sitt pristilbud lagt vekt på scenario-analysen i legemiddelverkets rapport (dvs. [redacted] mill. kroner). Novartis skriver blant annet: «Det scenarioet som best gjenspeiler kostnadseffektiviteten til Kymriah er «OS unadjusted for lead time bias».

For dette scenarioet innebærer pristilbudet en ICER på: ■■■ millioner NOK.

Andre forhold

SLV har i sin metodevurdering utelatt apotekavanse fra kostnad-effektivitetsanalysen. SLV argumenterer for at det er spesielle forhold med denne saken som tilsier at apotekavansen ikke skal inkluderes i analysen. Samme vurdering er gjort for Yescarta, men ikke for ALL-indikasjonen for Kymriah. Det innebærer at det vil være utfordrende å sammenligne ICER-resultatene for de ulike indikasjonene for Kymriah ettersom apotekavansen er inkludert for ALL-indikasjonen, mens den er utelatt for DLBCL. I sensitivitetsanalysen framgår det at ICER medberegnet apotekavanse ville utgjøre i underkant av 50 000 kroner i for ITT-populasjonen.

Godkjenning som genterapi

Behandlingen innebærer genmodifisering av T-celler ved hjelp av CAR-T- en kimær antigenreseptor rettet mot et spesifikt overflateprotein (CD 19) på kreftceller – som tilføres pasientens T-celler ved hjelp av en lentivirusvektor. I forbindelse med at tisagenlecleucel (Kymriah) ble innført til behandling på indikasjonen B-ALL, vurderte Helsedirektoratet søknad fra Novartis Norge AS om godkjenning for ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3. Spørsmål om godkjenning av den aktuelle genterapiformen for ordinær klinisk bruk ble oversendt til Bioteknologirådet i september 2018. I brev datert 15. oktober 2018 skriver Bioteknologirådet at de er enige i at vilkårene for genterapi er oppfylt. Med hjemmel i Bioteknologiloven § 6-3 har Helsedirektoratet i etterkant godkjent Kymriah® som behandlingsform for ordinær klinisk bruk. Hvis metoden får norsk MT for nye indikasjoner, skal dette meldes til Helsedirektoratet før legemiddelet tas i bruk.

Anbefalinger om behandling i Danmark og Sverige

I Danmark anbefaler Medicinrådet (februar 2019) ikke tisagenlecleucel som mulig standardbehandling til voksne pasienter med relaps eller refraktær diffust storcellet B-celle-lymfom etter flere systemiske behandlinger. Medicinrådet vurderer, at det ikke er et rimelig forhold mellom legemiddelets kliniske merverdi og omkostningene ved behandling sammenlignet med beste tilgjengelige behandling.

I Sverige anbefaler NT-rådet (juni 2019) regionene å ikke anvende Kymriah ved diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL). Fra beslutningsgrunnlaget: *Den kliniska effekten av Kymriah är mycket osäker och försök att fastställa den relativa effekten bedöms med nuvarande underlag innebära en alltför oprecis uppskattning för att utgöra en vägledning vid bedömningen av rimlig kostnad för åtgärden. Sammantaget blir osäkerheten oacceptabelt hög varför TLV bedömer att en fastställd ICER för Kymriah skulle innehålla alltför stora osäkerheter för att vara informativ. NT-rådet bedömer att: Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög. Tillståndet är sällsynt. Åtgärdens effektstorlek går inte att bedöma eftersom tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är för låg.*

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prisnotat fra Sykehusinnkjøp, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. CAR-T celleterapi er et nytt behandlingsprinsipp. Langtidsutfall for effekt og sikkerhet er ukjent. Ingen av studiene av CAR-T-terapi har fulgt pasientene tilstrekkelig lenge til å kunne si om voksne pasienter med r/r DLBCL som har en vedvarende respons kan anses å være kurert. Det er stor usikkerhet vedrørende langtidseffekt av behandlingen. Data etter lengre oppfølgingsperiode er nødvendig for å vurdere langtidsutfall ved tisagenlecleucel-behandling og redusere usikkerheten i analysene.

Med pristilbudet anses ikke behandling med tisagenlecleucel å være kostnadseffektiv gitt det absolutte prognosetap (APT) som er beregnet til 15-16 QALY. Behandlingen kan ha alvorlige bivirkninger. Fagdirektørene anbefaler at tisagenlecleucel (Kymriah®) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.

	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?	Manglende langtidsdata.
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?	Nei
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i	Nei

	Metode	Kommentar
	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?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser vil få betydning for prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, datert 7 august 2019](#)
4. Godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 for genterapi - Kymriah/CAR-T celleterapi, brev fra Helsedirektoratet, datert 16.11.2018
5. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenleucel%20\(Kymriah\)_ID2017_116%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenleucel%20(Kymriah)_ID2017_116%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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 23. august 2019

Sak til beslutning: ID2017_116 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2017_116 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har 23.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Se også vedlagt brev fra Helsedirektoratet med godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 for genterapi.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder
Tlf: 913 04 388
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.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 nyemetoder.no	11.12.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.01.2018
Kontakt med produsent opprettet	30.10.2017
Dokumentasjon mottatt	02.07.2018
Start metodevurdering	02.07.2018
Fageksperter kontaktet første gang	29.06.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	28.06.2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	11.06.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	12.06.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	23.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	23.08.2019
Dato for supplerende opplysninger – bedt om og mottatt	05-07-18 og 14-08-18. Svar mottatt: 28-09-18 og 13-10-18 22-10-18. Svar mottatt: 24-10-18 og 04-11-18 06-11-18. Svar mottatt: 26-11-18 12-11-18. Svar mottatt: 25-11-18, 06-12-18 og 10-12-18 28-11-18. Svar mottatt: 06-12-18 21- 01-19 (draft report). Svar mottatt: 14-03-19, 29-03-19 og 01-04-19 (Novartis's updated base case)
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	07.08.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	164 dager

Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	344 dager hvorav 164 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.

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

Nye Metoder - Helse Sør-Øst
Sekretariatet Nye Metoder

Deres ref.:
Vår ref.: 18/27323-12
Saksbehandler: Anne Forus
Dato: 16.11.2018

Dette er en kopi. Originalbrevet er sendt til Novartis Norge AS.

Godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 for genterapi - Kymriah/CAR-T cellederapi

Novartis Norge AS har søkt om godkjenning for ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3. Behandlingen omfatter overføring av genetisk materiale til humane celler og genmodifisering av pasientens T-celler. Helsedirektoratet mottok søknad og dokumentasjon fra Novartis 31. august 2018 og ytterligere dokumentasjon 12. september 2018. Vi har hatt løpende dialog med Novartis om saken.

Kymriah har sentral markedsføringstillatelse fra EMA, og fikk norsk markedsføringstillatelse 31.08.2018. Markedsføringstillatelsen (MT) gjelder indikasjonene refraktær eller tilbakevendende

- akutt lymfoblastisk B-celle leukemi (B-ALL) hos barn og unge voksne opp til 25 år
- diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) hos voksne over 18 år

Markedsføringstillatelsen (MT) innebærer at genterapi med Kymriah/tisagenlecleucel, kan brukes i ordinær klinisk virksomhet for behandling av B-ALL og DLBCL, i tråd med markedsføringstillatelsen.

Genterapier må i tillegg ha godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 før de tas i bruk.

Om metoden/behandlingen

Kymriah er en immunogenterapi som kan brukes ved behandling av B-celle akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL) hos barn og unge voksne pasienter opp til 25 år, og diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) hos voksne over 18 år. Markedsføringstillatelsen gjelder, som nevnt over, for behandling av refraktær eller tilbakevendende sykdom.

Kymriah må lages spesielt for hver enkelt pasient. Pasientens egne T-celler høstes fra perifert blod og sendes til et sentralt produksjonslaboratorium. Her blir T-cellene genmodifisert ved hjelp av en virusvektor (basert på HIV-virus) til å uttrykke en kimær antigenreseptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR) rettet mot CD-19. CD-19-proteinet uttrykkes på overflaten av de ondartede B-cellene som forårsaker kreft (og på andre B-celler). Når genmodifiserte T-celler føres tilbake til pasienten, kan de gjenkjenne og angripe B-celler som uttrykker CD-19.

Helsedirektoratet

Avdeling helserett og bioteknologi

Anne Forus, tlf.:

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: 810 20 050

Faks: 24 16 30 01 • Org.nr.: 983 544 622 • postmottak@helsedir.no • www.helsedirektoratet.no

Viruset som brukes for genoverføring er modifisert slik at det ikke kan forårsake sykdom i mennesker.

De modifiserte T-cellene dyrkes i kultur (ekspanderes) før de settes tilbake til pasienten som intravenøs infusjon. Det kan ta 3 til 4 uker å lage Kymriah. I denne perioden kan det være nødvendig å behandle pasienten med kjemoterapi. Pasientene får behandling med kjemoterapi for å redusere antall hvite blodceller før infusjon med Kymriah - såkalt lymfodepleterende behandling. Kymriah er en engangsbehandling som gis i form av infusjon. Pasientene følges tett opp av sykehuset i minst 10 dager etter behandlingen er gitt.

Uttalelse fra Bioteknologirådet

Det følger av bioteknologiloven § 6-3 annet ledd at søknad om godkjenning av genterapi skal legges fram for Bioteknologirådet før direktoratet avgjør om det kan gis godkjenning for metoden.

Helsedirektoratet har tidligere godkjent den aktuelle genterapimetoden for bruk i kliniske studier, jf. vår sak 15/7257. Genterapimetoden gikk da under navnet CTL019. Bioteknologirådet ga en uttalelse om CTL019 i november 2015. Spørsmål om godkjenning av den aktuelle genterapiformen for ordinær klinisk bruk ble oversendt til Bioteknologirådet i september 2018. I brev datert 15. oktober 2018 skriver Bioteknologirådet at de er enige i at vilkårene for genterapi er oppfylt. Rådet viser for øvrig til uttalelsen fra november 2015, om bruk av den aktuelle genterapiformen i kliniske studier, og har ingen flere merknader.

Kort om metodevurderingen fra Legemiddelverket: Kymriah mot B-ALL

Legemiddelverket ferdigstilte metodevurdering av Kymriah for behandling av B-ALL 8.11.2018¹. Metodevurderingen gjelder den ene indikasjonen som omfattes av MT.

I følge metodevurderingen vil behandlingen hvert år være aktuell for om lag 5 barn og unge voksne med refraktær eller tilbakevendende B-ALL. Barn og unge med denne sykdommen har dårlig prognose med dagens behandling, og det finnes i dag ikke noen ensartet behandlingspraksis for pasientgruppen. Studiene viser en tre-måneders remisjonsrate på 82 % og hendelsesfri overlevelse på 65 % etter 6 måneder, og 46 % etter 12 måneder. Totaloverlevelse var 70 % ved 12 måneder. Rapporten peker på at de kliniske studiene som dokumenterer effekt og sikkerhet var små, manglet kontrollarm og hadde kort median oppfølgingstid. Derfor er resultatene noe usikre.

Det tar 3-4 uker å lage Kymriah. I denne perioden kan noen av pasientene bli for syke til å tolerere behandlingen. De fleste pasientene opplever alvorlige bivirkninger.

Dokumentasjon for Kymriah mot DLBCL

Metodevurderingen for DLBCL er ikke ferdigstilt. Helsedirektoratet har lagt til grunn dokumentasjonen fra European Medicines Agency (EPAR) og norsk MT.

I følge EPAR viste 24 % av pasientene som fikk Kymriah komplett respons og 34 % viste delvis respons tre måneder etter behandlingen. Total overlevelse etter 12 måneder var 40 %.

¹ Single Technology Assessment: Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric and young adult patients. Norwegian Medicines Agency 08-11-2018.

Pasientene som responderte på behandlingen viste vedvarende respons også etter 19 måneder.

Helsedirektoratets vurdering

I følge bioteknologiloven § 6-3 skal behandlingsformer som faller inn under § 6-2 første ledd godkjennes av departementet

Behandlingsformen i denne sammenheng vil etter vår vurdering være: Genmodifisering av T-celler ved hjelp av CAR-T – en kimær antigenreseptor rettet mot et spesifikt overflateprotein (CD-19) på kreftceller - som leveres til pasientens T-celler ved hjelp av en svekket lentivirusvektor. Behandling av pasientens T-celler skjer utenfor kroppen (ex-vivo).

Vilkår for genterapi framgår av bioteknologiloven § 6-2: "*Genterapi kan bare benyttes for behandling av alvorlig sykdom eller for å hindre at slik sykdom oppstår..(..)*".

Refraktær eller tilbakevendende B-celle akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL) og diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) er svært alvorlige sykdommer. Kymriah er godkjent for bruk hos pasienter som ikke har respondert på tidligere behandlinger eller der sykdommen har kommet tilbake. Metodevurderingen fra Legemiddelverket viser at totaloverlevelse på 70 % etter 12 måneder for barn og unge voksne med refraktær eller tilbakevendende B-ALL som har fått Kymriah. EPAR viser totaloverlevelse på 40 % etter 12 måneder for voksne over 18 år med refraktær eller tilbakevendende DLBCL.

I uttalelsen fra 2015 konkluderte Bioteknologirådet med at de potensielle helse- og samfunnsmessige gevinstene ved utprøving og utvikling av CTL019 genterapi oppveier risikoen for bivirkninger og utilsiktede genetiske effekter.

Helsedirektoratet har gått gjennom dokumentasjonen som nå foreligger for indikasjonen B-ALL og DLBCL. Vi mener at vilkårene for å gi godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 er oppfylt og at Kymriah kan godkjennes for bruk i ordinær klinisk behandling, i tråd med MT.

Vedtak

Med hjemmel i bioteknologiloven § 6-3 godkjenner Helsedirektoratet Kymriah som behandlingsform for ordinær klinisk bruk. Behandlingen innebærer genmodifisering av T-celler ved hjelp av CAR-T – en kimær antigenreseptor rettet mot et spesifikt overflateprotein (CD-19) på kreftceller - som leveres til pasientens T-celler ved hjelp av en lentivirusvektor. Denne form for genterapi kan brukes i behandling av B-ALL og DLBCL i tråd med markedsføringstillatelsene som er gitt.

Avsluttende kommentarer

Hvis Kymriah får norsk MT for nye indikasjoner skal dette meldes til Helsedirektoratet før legemiddelet tas i bruk. Helsedirektoratet vil ha en forenklet saksbehandlingsprosess siden behandlingsformen allerede er godkjent.

Vi minner om at virksomheter som ønsker å tilby behandling med Kymriah må være godkjent for dette. Det følger av bioteknologiloven § 7-1. Søknad må inneholde kopi av informasjon og samtykkeskriv som skal gis til pasientene, jf. bioteknologiloven § 6-4. Virksomhetene må

redegjøre for kompetanse og erfaring med behandlingen og pasientgruppen, og må kunne følge anbefalte rutiner for bruk av legemiddelet.

Offentlige virksomheter kan søke om godkjenning etter bioteknologiloven § 7-1, jf. § 6-3, når Beslutningsforum har avgjort om legemiddelet skal tas i bruk i den offentlige spesialisthelsetjenesten.

Kymriah er basert på uttak og bearbeiding av humane celler. Det ferdige produktet er regulert i legemiddellovgivningen, men celleforskriften gjelder for donasjon, uttak og testing, jf. celleforskriften § 2 andre ledd bokstav b andre setning. Virksomheter som skal bruke Kymriah i behandling av pasienter må være godkjent for donasjon, uttak og testing i henhold til celleforskriften. Mer informasjon om dette finner dere her: <https://helsedirektoratet.no/celler-vev-og-organer/godkjenning-av-virksomheter-for-celler-og-vev>. Pasienter som skal få Kymriah må testes for potensiell smitterisiko i tråd med celleforskriften § 17.

Når cellene skal bearbeides i et land utenfor EØS må virksomheten ha en skriftlig avtale med tredjepart, jf. celleforskriften § 9 og godkjenning for overføring til utlandet etter celleforskriften § 44. Sporbarhet i alle ledd må sikres.

Vennlig hilsen

Anne Louise Valle e.f.
avdelingsdirektør

Anne Forus
seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:

Nye Metoder - Helse Sør-Øst, Sekretariatet Nye Metoder; Bioteknologirådet; Statens legemiddelverk; Helse- og omsorgsdepartementet; Miljødirektoratet



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 95 – 2019 ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) innføres ikke til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom eller primært mediastinalt B-cellelymfom.
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) til behandling av

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

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

diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lova §§ 15,2. ledd og 23, 1.ledd

ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom, primært mediastinalt B-cellelymfom og transformert follikulært lymfom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) ikke innføres til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom eller primært mediastinalt B-cellelymfom.

Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) i henhold til bestilling ID2017_105: «Axicabtagene ciloleucel (Yescarta). Behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom. SLV har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av firma Gilead og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen og pasientgrunnlag i Norge

Relapserende/refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) og r/r primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL)

DLBCL and PMBCL er begge aggressive subtyper av non-Hodgkins lymfom (NHL).

DLBCL er den vanligste subtype av B-celle NHL, og utgjør cirka 30-35% av alle NHL tilfelle. Cirka 340 pasienter diagnostiseres med DLBCL hvert år i Norge. Selv om DLBCL kan forekomme hos barn, øker insidensen med alder. Den norske pasientpopulasjon som forventes å være aktuelle for denne behandlingen anslås av norske klinikere å hovedsakelig være mellom 50 og 70 år gamle, med en median alder på cirka 60 år. PMBCL har distinkte kliniske, patologiske og molekylære karakteristika fra andre B-celle NHL subtyper. Cirka fem pasienter per år diagnostiseres med PMBCL i Norge. PMBCL påvises typisk hos yngre pasienter (median alder 35 år), og majoriteten av pasienter er kvinner. DLBCL og PMBCL populasjonene som er relevante for denne metodevurderingen består av pasienter som har tilbakefall eller refraktær sykdom, etter to eller flere linjer med systemisk behandling. Klinikere anslår at cirka 20 pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL kan være kandidater for behandling med CAR-T celle terapi hvert år i Norge. (Transformert follikulært lymfom (TFL) er follikulært lymfom (FL) som har transformert/progrediert til DLBCL. Pasienter med TFL var inkludert i ZUMA-1-studien som omtales senere, og er dekket av DLBCL-indikasjonen til Yescarta).

Axicabtagene ciloleucel (Axi-cel) (Yescarta®) er CAR-T celleterapi, en ny type avansert behandling der pasientens egne T-celler reprogrammeres ved hjelp av et transgen som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) slik at de blir i stand til å identifisere og eliminere celler som uttrykker CD19. Antigenet CD19 finnes kun på B-celler, inkludert kreftceller med opphav fra B-celler, som f.eks. ved DLBCL og PMBCL. Når axi-cel gis til pasienten, vil de modifiserte T-cellene gjenkjenne og drepe kreftcellene, og dermed bidra til å fjerne kreftsykdommen.

Den kliniske prosessen starter med leukaferese, hvor pasientens egne mononukleære celler, inkludert T-celler, høstes fra perifert blod. Cellene sendes deretter til et sentralt produksjonslaboratorium hvor CAR-T cellene blir laget ved å bruke et retrovirus til å sette DNA-et for det kimære proteinet inn i DNA-et til pasientens T-celler. De modifiserte cellene blir deretter stimulert og ekspandert, for så å bli fryst ned og sendt tilbake til behandlingsstedet.

Axi-cel gis som infusjon, og er en engangsbehandling. Før infusjonen får pasientene en kur med lymfodepleterende kjemoterapi (fludarabin i kombinasjon med syklofosfamid) for å redusere antallet konkurrerende T-celler.

Ifølge Gilead, vil produksjon og frigiving av ferdig axi-cel vanligvis ta 3-4 uker. Noen pasienter vil trenge kjemoterapi for å stabilisere kreftsykdommen mens de venter på infusjon med axi-cel. I denne ventetiden vil noen pasienter dø, mens andre blir for syke til å kunne tolerere behandling med CAR-T celleterapi. I tillegg vil produksjonsprosessen i noen tilfeller ikke lykkes med å lage et tilstrekkelig antall CAR-T celler nødvendig for behandlingen.

Alvorlighet og prognosetap

Pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL har dårlig prognose med dagens behandling. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. SLV har beregnet at absolutt prognosetap er ca. 15-16 gode leveår for denne pasientgruppen.

Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av DLBCL og PMBCL er beskrevet i "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk behandling og oppfølging av maligne lymfomer" fra Helsedirektoratet. I dag blir ca. 50 – 60 % av pasientene kurert ved standard førstelinjehandling med rituksimab kombinert med syklofosfamid, doksorubicin,

vinkristin og prednisolon (R-CHOP). Pasienter med tilbakefall vil få ny behandling med kjemoterapi, etterfulgt av høydose kjemoterapibehandling og autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) for de som responderer og som er egnet for slik behandling. For pasienter som er refraktære eller har hatt to eller flere tilbakefall, er dagens behandling ulike kjemoterapi kombinasjoner. Pasienter som får respons på tredjelinje eller senere linjer kjemoterapi, og som har god allmenntilstand, kan få SCT (autolog eller allogen).

SLV har valgt kjemoterapi med rituksimab, etterfulgt av SCT hos pasienter som er egnet, som komparator i metodevurderingen.

Effekt

Klinisk effekt og sikkerhet for axi-cel er vist i en åpen, enarmet, fase 2 studie (ZUMA-1) hos voksne pasienter med refraktær DLBCL og PMBCL. Primært endepunkt var beste objektiv responsrate (ORR), som inkluderte komplett respons (CR) og partiell respons (PR), vurdert av utprøver i modifisert intention-to-treat (mITT) populasjon av alle pasienter som fikk axi-cel. Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) var sekundære endepunkter. ZUMA-1 pågår fortsatt. Ved siste datakutt (11.08.2018) var median oppfølgingstid 27,1 måneder etter infusjon. Av 111 pasienter som ble innrullert i ZUMA-1, fikk 101 (91 %) infusjon med axi-cel. Årsaker til frafall før infusjon var bivirkninger (n=4), død (n=3), ikke-målbar sykdom før lymfodepleterende kjemoterapi (n=2) og at axi-cel ikke kunne produseres (n=1). Median tid fra leukaferese til CAR-T infusjon var 23 dager (fra 15 til 72 dager).

Av de 101 pasientene som fikk axi-cel (mITT), var beste ORR 83 % (CR 58 %) basert på vurdering av utprøver (primært endepunkt), og 74 % (54 % CR) basert på vurdering av en uavhengig komité. Median PFS var 9,1 måneder (95% KI: 5,7 – ikke oppnådd) og median OS var ikke nådd. I intention-to-treat (ITT) analysen av alle innrullerte pasienter (111 pasienter), var sannsynligheten for PFS og OS henholdsvis 46 % og 60 % ved 12 måneder og 38 % og 48 % ved 24 måneder. Median PFS var 9,5 måneder (95 % KI: 6,1 – 15,4) og median OS var 17,4 måneder (95 % KI: 11,6 – ikke oppnådd).

ZUMA-1 har enkeltarmet studiedesign. Data for komparator er hentet fra studien SCHOLAR-1, den største retrospektive meta-analysen, basert på sammenslåtte individuelle pasientdata, som har rapportert responsrater og overlevelse ved kjemoterapibehandling hos pasienter med refraktært DLBCL. Gilead har tilgang på individuelle pasientdata fra SCHOLAR-1, og pasienter med manglende data eller med pasientkarakteristika som ikke matcher populasjonen i ZUMA-1, kan ekskluderes fra datasettet. Gilead har gjort en justert indirekte sammenligning (Propensity Score (PS) – justert analyse av ZUMA-1 versus SCHOLAR-1. PS-justeringen medførte imidlertid ikke en fullstendig balanse i pasientkarakteristika mellom pasientene i ZUMA-1 og SCHOLAR-1. Det er usikkert hvordan denne ubalansen i pasientkarakteristika påvirker resultatene.

Sikkerhet

Det er svært alvorlige bivirkninger knyttet til denne behandlingen. Det kreves mer oppfølging både i tid og omfang for å håndtere bivirkningene sammenliknet med annen type legemiddelbehandling. De fleste får bivirkninger etter infusjon av axi-cel. Etter hvert som de aktiverte CAR-T cellene prolifererer i pasienten og dreper kreftceller, vil inflammatoriske cytokiner frisettes. Dette kan forårsake cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) med symptomer som høy feber, lavt blodtrykk og pustevansker. En annen vanlig og alvorlig bivirkning er nevrotoksisitet. De vanligste nevrologiske bivirkningene er encefalopati, skjelvinger, forvirring, afasi og søvnighet. CRS og nevrotoksisitet kan være

livstruende og kreve behandling i intensivavdeling på sykehus. Pasientene skal derfor overvåkes daglig de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på alvorlige bivirkninger, og skal informeres om å oppholde seg i nærheten av et kvalifisert behandlingssted i minst 4 uker etter infusjonen.

En annen viktig bivirkning er sekundær hypogammaglobulinemi på grunn av B-celleaplasti. Pasienter med redusert nivå av immunoglobuliner, som produseres av B-celler, har økt risiko for infeksjoner og kan trenge månedlig substitusjonsbehandling med immunoglobuliner intravenøst (IVIG). Varigheten av B-celleaplasti er ikke kjent, men kan vare så lenge axi-cel er tilstede i pasienten.

De mest alvorlige og hyppige bivirkningene er CRS (93 %), encefalopati (37 %) og infeksjoner (42 %). Nøytropeni, trombocytopeni og anemi av grad 3 eller høyere, som fortsatt var tilstede 30 dager etter infusjon, forekom i henholdsvis 26 %, 24 % og 10 % av pasientene.

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Gilead, og forutsetninger for denne. SLV mener at både ITT populasjonen (innrullerte pasienter) og mITT populasjonen (infuserte pasienter) er relevante for metodevurderingen. SLV har gjort flere endringer i analysene fra Gilead, *se metodevurderingen side 12-13*.

SLV har estimert en inkrementell kostnad-effektbrøk (ICER) for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi. Analysene har en rekke viktige begrensninger og usikkerheter. SLV anser derfor at estimatene for kostnadseffektivitet er svært usikre. I SLVs analyser, med dagens maksimalpriser for legemidlene, er merkostnad for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi:

- 1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for innrullerte pasienter (ITT).
- 1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for infuserte pasienter (mITT).

En langtidsoverlevelse på 20 % i komparatoramen i modellen kan være høyere enn det erfaringer fra klinisk praksis tilsier. Det er imidlertid ikke hensiktsmessig å sammenligne en klinisk studie (ZUMA-1) med en historisk kontroll som ligner klinisk praksis. SLV har forsøkt å selektene de pasientene fra SCHOLAR-1 datasettet som kunne vært inkludert i en teoretisk ZUMA-1 kontrollarm. I dette justerte SCHOLAR-1 datasettet, er andelen pasienter som får etterfølgende SCT og overlevelse økt sammenlignet med klinisk praksis. I scenarioanalyser der 1) Etterfølgende SCT og ECOG¹ 2-4 var fjernet fra SCHOLAR-1 data, og 2) Kun ECOG 2-4 var fjernet, resulterte i ICER på henholdsvis 0,8 og 1 millioner NOK per vunnet QALY.

Budsjettkonsekvenser

SLV har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes totale budsjett vil være om lag 67 millioner NOK per år i år fem, hvis axi-cel innføres til behandling av voksne pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL.

¹ ECOG Eastern Cooperative Oncology Group (Funksjonsskala fra 0 (asymptomatisk) til 5 (død))

Legemiddelverkets totalvurdering

SLV har identifisert en rekke viktige begrensninger og usikkerheter i analysene. Studien ZUMA-1 har enkeltarmet studiedesign, er relativt liten (111 innrullerte pasienter, 101 infuserte pasienter) og median oppfølgingstid er foreløpig 27,1 måneder. ZUMA-1 mangler kontrollarm, og det er derfor ikke mulig å sammenligne resultater fra denne studien med resultater fra komparatorstudiene uten stor grad av usikkerhet. Langtidsvirkninger – både når det gjelder effekt og bivirkninger – er foreløpig ikke kjent.

Så langt har ingen studier av CAR-T celleterapi fulgt pasientene lenge nok til å fastslå om pasienter med vedvarende respons kan anses å være kurerte. SLV vurderer at estimert gevinst i totaloverlevelse og gevinst regnet i kvalitetsjusterte leveår for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi, er svært usikker.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har mottatt pristilbud fra Gilead, se *Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 7. august 2019.*

For alle scenariene omtalt i metodevurderingen ligger kostnadsnivået basert på maksimalpris langt over hva som vanligvis aksepteres.

I notatet vises ICER-kurve for begge pasientgruppene som SLV har analysert for hhv. mITT- og ITT-populasjonen. Alvorlighetsgraden er beregnet til 15-16 gode leveår. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Andre forhold

Sykehusinnkjøp påpeker at en rekke problemstillinger må være avklart og avtalefestet før Yescarta kan tas i bruk i kommersiell setting. Parallelt med metodevurdering og prisforhandlinger har OUS, Sykehusapotekene HF og Gilead diskutert potensielle løsninger. Det er også gjennomført flere arbeidsmøter sammen med Gilead, OUS, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp for å sørge for at aktuelle avtaler er godt koordinert. Tilbakemelding fra OUS og Sykehusapotekene HF tilsier imidlertid at det gjenstår mye arbeid før nødvendige avtaler er på plass for at Yescarta kan tas i bruk i kommersiell setting.

Det vises før øvrig til prisnotatet for Kymriah for behandling av DLBCL der Sykehusinnkjøp har stilt spørsmål ved at SLV har utelatt apotekavanse i analysen både for Kymriah og Yescarta.

Godkjenning som genterapi

Behandlingen innebærer genmodifisering av T-celler ved hjelp av CAR-T – en kimær antigenreseptor rettet mot et spesifikt overflateprotein (CD19) på kreftceller- som tilføres pasientens kreftceller ved hjelp av en lentivirusvektor. Helsedirektoratet har vurdert søknad fra Gilead om godkjenning for ny genterapi etter Bioteknologiloven § 6-3. Brev fra Helsedirektoratet til Sekretariatet for nye metoder av 20.06.2019 orienterer om at Helsedirektoratet etter Bioteknologiloven § 6-3 godkjenner YESCARTA/Axicabtagene ciloleucel til behandling av voksne pasienter med relapserende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) og primært mediastinalt B-celle lymfom (PMBCL), etter to eller flere linjer med systemisk terapi.

Anbefalinger om behandling i Danmark og Sverige

I Danmark anbefaler Medicinrådet (mai 2019) ikke axicabtagene ciloleucel som mulig standardbehandling til voksne pasienter med relapsert eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom etter flere systemiske behandlinger. Medicinrådet vurderer at det ikke er et rimelig forhold mellom legemiddelets kliniske merverdi og omkostningene ved behandling sammenlignet med beste tilgjengelige behandling.

I Sverige har NT-rådet i september 2019 sagt ja til Yescarta:

NT-rådets «rekommendation till regionerna:

- *att Yescarta kan användas för behandling av vuxna patienter med recidiverat eller refraktärt diffust storcelligt B-cellslymfom (DLBCL) och primärt mediastinalt storcelligt B-cellslymfom (PMBCL), efter två eller fler linjer av systemisk terapi.*
- *att vid administration av Yescarta ska åtgärds-koder för läkemedelsadministration alltid kompletteras med fullständig ATC-kod* vid inrapportering till Patientregistret».*

NT-rådet har inför rekommendationen rådgjort med Nationella arbetsgruppen för CAR T-behandling.

Tillståndets svårighetsgrad är mycket hög.

Åtgärdens effektstorlek är stor.

Tillförlitligheten i den vetenskapliga dokumentationen är låg.

Tillståndet är sällsynt.

Tillförlitligheten i den hälsoekonomiska värderingen är låg.

TLV värderar kostnaden per vunnet QALY för Yescarta till mellan 1 000 000 och 1 400 000 kronor jämfört med behandling med kemoterapikombinationerna R-DHAP (rituximab, betametason, cisplatin och cytarabin), R-GDP (rituximab, gemcitabin, prednison och cisplatin) och R-IKE (rituximab, isofosfamid, karboplatin och etoposid).

I samband med nationell samverkan för Yescarta har nationella förhandlingar genomförts med företaget vilket har resulterat i avtal som innebär återbäring av en del av kostnaden för Yescarta till regionerna.

Avtal tecknas av de regioner som avser utföra behandling med Yescarta.

En sammanvägd bedömning av ovanstående faktorer gör att Yescarta kan betraktas som kostnadseffektivt.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prisnotat fra Sykehusinnkjøp, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. CAR-T cellerterapi er et nytt behandlingsprinsipp. Det er en rekke viktige begrensninger og usikkerheter knyttet til studien og analysene som inngår i metodevurderingen; studiedesign, relativt liten

størrelse på studien og relativt kort oppfølgingstid. Da studien mangler kontrollarm, er det ikke mulig å sammenligne resultater fra denne studien med resultater fra komparatorstudiene uten stor grad av usikkerhet. Langtidsvirkninger, både når det gjelder effekt og bivirkninger, er foreløpig ikke kjent. Så langt har ingen studier av CAR-T celleterapi fulgt pasientene lenge nok til å fastslå om pasienter med vedvarende respons kan anses å være kurert. Estimert gevinst i totaloverlevelse og gevinst regnet i kvalitetsjusterte leveår for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi, er svært usikker.

Med pristilbudet anses ikke behandling med axicabtagene ciloleucel å være kostnadseffektiv gitt det absolutte prognosetap (APT), som er beregnet til 15-16 QALY. Behandlingen kan ha alvorlige bivirkninger. Fagdirektørene anbefaler at axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) ikke innføres til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom eller primært mediastinalt B-cellelymfom.

	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?	Manglende langtidsdata
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
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

	Metode	Kommentar
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Bei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser vil få betydning for prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, datert 7 september 2019](#)
4. Godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 for genterapi Yescarta CAR-T celleterapi. Brev fra Helsedirektoratet, datert 20.06.2019
5. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Axicabtagene%20ciloleucel%20\(Yescarta\) ID2017 105%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Axicabtagene%20ciloleucel%20(Yescarta) ID2017 105%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert.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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 09. september 2019

Sak til beslutning: ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.*

Denne saken bør sees i sammenheng med ID2017_116: Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 08.09.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Se også vedlagt brev fra Helsedirektoratet med godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 for genterapi.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10.11.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	18.12.2017
Kontakt med produsent opprettet	10.11.2017
Dokumentasjon mottatt	28.06.2018
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	20.08.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	20.08.2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	18.06.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	18.06.2019, oppdatert versjon 28.06.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	08.09.2019
Dato mottatt i RHF-ene	09.09.2019
Dato for supplerende opplysninger	05.07.2018: svar mottatt 01.08.18 (27 dager) 17.08.2018: svar mottatt 03.12.2018 (108 dager) 25.01.2019: svar mottatt 15.02.2019 (21 dager) 28.03.2019: svar mottatt 12.04.2019 (15 dager) 24.04.2019: svar mottatt 03.06.2019 (40 dager)
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	07.08.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	211 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	Reell saksbehandlingstid 144 dager Total saksbehandlingstid 355 dager hvorav 211 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.

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

Sekretariatet for Nye metoder

Deres ref.:
Vår ref.: 18/30150-8
Saksbehandler: Anne Forus
Dato: 20.06.2019

Dette er en kopi. Originalbrevet er sendt til Gilead Sciences Norway AS.

.....

Approval for gene therapy in relation to § 6-3 in the Biotechnology Act - Yescarta CAR-T cell therapy

Gilead submitted documentation for a CAR-T gene therapy product on November 6th 2018; for assessment and approval according to the regulation of gene therapy in the Biotechnology Act. The gene therapy implies the use of a genetically modified virus vector and genetic modification of the patient's T-cells.

The Norwegian Medicines Agency granted Marketing authorization (MA) for YESCARTA/Axicabtagene ciloleucel on August 23rd, 2018. This MA is valid until August 23rd, 2023.

YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel is indicated for treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.

Norwegian law requires that clinical use of new gene therapy products is assessed and approved in accordance with the Act on Medicinal use of Biotechnology (Biotechnology Act) § 6-3. The Norwegian Directorate of Health has the authority to grant such approvals. We have assessed the documentation and find that Yescarta can be approved for treatment for DLBCL and PMBCL as indicated in the MT and the submitted documentation.

The documentation and reasoning is described in the following

Information about the gene therapy

YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel is an engineered autologous T-cell immunotherapy product based on the patient's own T-cells. The T-cells are harvested and genetically modified in the laboratory (ex vivo) by retroviral transduction using a MSCV based retrovirus vector¹. The transduction will enable the cells express a Chimeric Antigen Receptor (CAR) targeting the CD-19. CD-19 is expressed as a surface antigen in DLBCL, PMBCL and other aggressive B-cell lymphomas. The gene therapy includes the use of GMO; in this case autologous T-cells that are genetically modified by transduction using the abovementioned virus vector.

¹ The vector used is a non-SIN retroviral vector based on Murine Stem Cell Virus (MSCV) pseudotyped with Gibbon Ape Leukemia Virus (GALV).

The patient's transduced anti-CD-19 CAR-T cells are expanded in the laboratory and infused back into the patient, where they can recognize and eliminate target cells expressing CD-19.

The production of YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel could take 3-4 weeks or more. The gene therapy is a one-time treatment; given as an infusion. The patient will undergo close follow-up for at least 10 days after treatment.

Opinion from the Norwegian Biotechnology Advisory Board

Prior to a decision about approval for new gene therapies in accordance with § 6-3 in the Biotechnology Act, the application should be submitted to the Norwegian Biotechnology Advisory Board (Bioteknologirådet) for possible comments. The submitted documents, including the EMA assessment report, was submitted to Bioteknologirådet on November 29th 2018. We received their comments on March 18th 2019.

Bioteknologirådet agrees that treatments using YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel will satisfy the conditions for use of gene therapy provided by § 6-2 in the Act.

HTA (Metodevurdering) by the Norwegian Medicine Agency (NoMA)

The HTA report evaluates the safety, efficacy and cost-effectiveness of the gene therapy.

We noticed that NoMa has identified multiple important limitations and uncertainties in the analyses; some of the comments are relevant for the information that should be given to the patients.

NoMa comments that the study lacks a control arm. There seems to be a lack of solid data available to document the difference in efficacy between YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel and the standard regimen for first- and second-line treatment of these patients (rituximab combined with chemotherapy, and in second-line, followed by high-dose chemotherapy and autologous stem-cell treatment).

NoMa also comment that there is uncertainty about the long-term efficacy and safety of CAR-T cell therapy. However, clinicians have anticipated that DLBCL patients with a response lasting over 2 years will have a better prognosis.

Assessment by the Norwegian Directorate of Health

According to the Biotechnology Act § 6-2, gene therapy can only be used to treat serious diseases.

I YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel is indicated for treatment of relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy. In our opinion, these indications meet the criteria for gene therapy provided by § 6-2 in the Biotechnology Act. Bioteknologirådet came to the same conclusion.

We conclude that that YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel can be approved for treatment for DLBCL and PMBCL as indicated in the MT and the submitted documentation.

The patient will receive written information and give a written consent in accordance with the provisions in § 6-4 of the Biotechnology Act.

We have noticed that the information leaflet does not mention the fact that YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel is considered as gene therapy (ref. ATMP regulations and the Biotechnology Act) and involves the use of a genetically modified virus vector. This information is provided only in the full annex. We also notice that there is no information about the possible limitations and uncertainties of the efficacy of the treatment. To be considered as fully informed, patients should have all relevant information before signing the consent form.

Decision

Based on the documentation supplied, the severity of the condition to be treated, and pursuant to the Biotechnology Act § 6-3, the Directorate of Health approves the use of the gene therapy using YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel for treatment of adult patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL), after two or more lines of systemic therapy.

According to § 7-1 of the Biotechnology Act, The Norwegian Directorate of Health may set additional conditions for the use of YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel when considering the applications for authorisation, see below.

Additional comments

Authorization for gene therapy

Hospitals or clinics that plan to offer YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel need an authorisation according to the Biotechnology Act § 7-1. Applications can be submitted to the Directorate of Health. Authorization will only be given if the hospital or clinic have relevant expertise, qualified personnel and are able to follow the routines recommended and required for using the gene therapy. This application can be sent to: pbx160600ASHB@helsedir.no.

Hospitals or clinics that are part of the National public health care system can apply for authorization according to § 7-1 for use of YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel only if YESCARTA is approved by Beslutningsforum RHF.

Regulations for use of tissues and cells (celleforskriften)

YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel is based on autologous use of T-cells. According to the regulations on quality and safety of tissues and cells, testing for hepatitis B/C and HIV is required also for autologous donors when the donated cells are stored and procured. The testing of the donor should be done prior to harvesting the cells.

Establishments that are responsible for donation, testing, procurement etc. of tissues and cells needs approval according to *celleforskriften* article 4. If YESCARTA/ Axicabtagene ciloleucel cells are produced outside the jurisdiction of EU/EØS, a third-party agreement may be required.

For further information, please contact our department at pbx160600ASHB@helsedir.no

Vennlig hilsen

Anita Bergh Ankarstrand e.f.
seniorrådgiver

Anne Forus
Seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:

Erik Stene;NordicReg Team;Nye Metoder, Ellen Nilsen;Sekretariatet for Nye metoder;Bioteknologirådet;Statens legemiddelverk;Miljødirektoratet



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 96 – 2019 ID2018_130 Risankizumab (Skyrizi®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2018_130 Risankizumab (Skyrizi®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Risankizumab (Skyrizi®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan først tas i bruk 1.2.2020

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_130 Risankizumab (Skyrizi®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lov § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lov §§ 15,2. ledd og 23, 1. ledd

ID2018_130 Risankizumab (Skyrizi®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at risankizumab (Skyrizi®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

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

Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan først tas i bruk 1.2.2020

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av risankizumab (Skyrizi®) til behandling av plakkpsoriasis. Statens Legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjonen som er innsendt av produsenten Abbvie. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Plakkpsoriasis: Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom med spontane bedringer og forverringer. Karakteristisk er rødt utslett med skjellende skorper. Kronisk plakkpsoriasis er den vanligste formen, og utgjør ca. 90 % av alle tilfellene. Denne metodevurderingen var avgrenset til å vurdere om risankizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling med risankizumab: Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av plakkpsoriasis. Tidligere retningslinjer stilte krav til både sykdomsaktivitet og hvilke metoder som først skulle være prøvd. SLV har fått opplyst at disse retningslinjene fortsatt nyttes.

Risankizumab er indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.

Risankizumab er et monoklonalt antistoff som selektivt binder til interleukin (IL)-23 subenheten p19 og hindrer IL-23 i å binde seg til reseptor. IL-23 er et proinflammatorisk cytokin som aktiverer og driver de proinflammatoriske cellene Th17. Disse cellene skiller ut andre cytokiner som er med på å danne psoriasis plakk. Risankizumab stopper dermed IL-23-avhengig inflammasjon og immunrespons, og reduserer psoriasis symptomer.

De viktigste og mest rapporterte bivirkningene av risankizumab er infeksjoner, spesielt øvre luftveisinfeksjoner og soppinfeksjoner, reaksjon (smerte, utslett) på injeksjonsstedet, hodepine og fatigue.

Risankizumab (Skyrizi®) finnes i ferdigfylte sprøyter, og gis som subkutan injeksjon.

Denne metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om risankizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Tilgjengelig effektdokumentasjon

Effekten av risankizumab er dokumentert gjennom flere randomiserte, kontrollerte, dobbelt blindete, kliniske fase III-studier. SLV mener den foreliggende kliniske dokumentasjonen er tilstrekkelig som grunnlag for vurdering av relativ effekt og sikkerhet i en metodevurdering.

SLV mener at alle de biologiske legemidlene som er inkludert i det gjeldende LIS-anbudet for anbefalingene til behandling av psoriasis er å anse som relevante komparatorer for risankizumab. Det foreligger direkte sammenlignende studier mellom risankizumab og adalimumab og ustekinumab i analysen i metodevurderingen.

Risankizumab har i de aktuelle kliniske studiene vist å være minst like god som adalimumab og ustekinumab med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Det er altså godt dokumentert at risankizumab har minst like god effekt og sikkerhet som adalimumab og ustekinumab med hensyn på behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.

Helseøkonomi

SLV har ikke vurdert om behandling med risankizumab (Skyrizi®) er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterte ikke at eventuelle fordeler ved behandling med risankizumab, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at risankizumab kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer.

LIS TNF BIO anbudet

Biologiske legemidler til bruk ved autoimmune sykdommer kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I utgangspunktet skal det billigste legemiddelet i anbudet brukes. I LIS-anbudet er det åpnet for at legen kan velge et annet legemiddel dersom det er dokumentert ulik effekt i sammenlignende studier.

Sykehusinnkjøp HF avdeling legemidler (heretter Sykehusinnkjøp) har inngått LIS-avtale for legemidler til behandling av plakkpsoriasis. LIS-TNF BIO spesialistgruppens

anbefalinger for preparatvalg gis ut fra legemiddelkostnad de to første årene basert på mottatte tilbud for godkjente indikasjoner og anbefalte doseringer i legemidlets preparatomtale. Ved spesielle forhold kan behandlende lege velge å avvike fra den prioriterte rekkefølgen i anbudet.

Med bakgrunn i metodevurderingen fra SLV, mener Sykehusinnkjøp at risankizumab er et faglig likeverdig alternativ med andre preparater for moderat til alvorlig plakkpsoriasis, og som inngår i LIS TNF BIO anbudet. *Se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 30. august 2019.*

Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Abbvie mottatt pristilbud 20.08.2019 for risankizumab. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av risankizumab sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på innkommende tilbud i LIS TNF BIO 1906-anbudet.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Anbudsanbefalingene inkluderer kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst. Vi viser rene legemiddelkostnader og behandlingskostnader inkludert infusjonskostnader.

Legemiddelkostnad for plakkpsoriasis basert på anbudspriser i LIS TNF BIO 1906

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Humira			
Infliksimab Remsima			
Etanercept Benepali			
Brodalumab Kyntheum			
Sekukinumab Cosentyx			
Stelara 45mg			
Iksekizumab (Taltz) er godkjent i av Beslutningsforum 19.11.2018 etter tilbudsfrist.			
Iksekizumab Taltz			

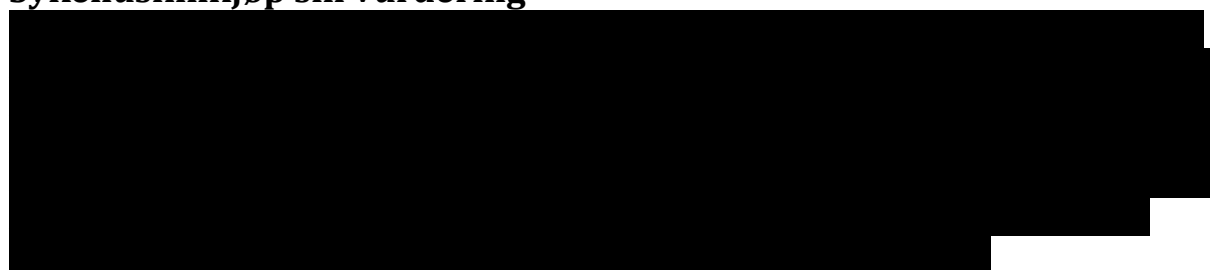
Risankizumab (Skyrizi) - Legemiddelkostnad for plakkpsoriasis basert på tilbudspris fra 20.08.2019

Risankizumab (Skyrizi)			
------------------------	--	--	--

Behandlingskostnad inkludert infusjonskostnad

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Infliximab Remsima			

Sykehusinnkjøp sin vurdering



Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prisnotat fra Sykehusinnkjøp, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Plakkpsoriasis er en alvorlig sykdom som kan medføre store helsekomplikasjoner og redusert livskvalitet. Det er et stort behov for behandlingsalternativer til pasienter som ikke har effekt av tradisjonell behandling eller av anti-TNF α -behandling. Fagdirektørene anbefaler at risankizumab (Skyrizi®) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan først tas i bruk fra 1.2.2020.

	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

	Metode	Kommentar
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivare tatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja
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?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Generelle behandlingsretningslinjer for plakkpsoriasis er omtalt i Legemiddelhåndboka, men det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer. Legemiddelverket har i lys av tidligere metodevurderinger fått bekreftet fra de kliniske fagmiljøene at de tidligere nasjonale retningslinjene (sist revidert i 2009) i stor grad fremdeles blir fulgt.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, datert 30. august 2019](#)
4. Lenke til [Hurtig metodevurdering ID2018_130 Risankizumab \(Skyrizi\) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis](#)

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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 12. september 2019

Sak til beslutning: ID2018_130 RISANKIZUMAB (SKYRIZI) TIL BEHANDLING AV MODERAT TIL ALVORLIG PLAKKPSORIASIS.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_139 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 12.09.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

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 nyemetoder.no	09.11.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	17.12.2018, bestilling av forenklet vurdering 17.06.2019
Kontakt med produsent opprettet	17.12.2018
Dokumentasjon mottatt	12.04.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	Klinikere ikke kontaktet
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	20.06.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	15.07.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	12.09.2019
Dato mottatt i RHF-ene	12.09.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 26.06.2019, mottatt 28.06.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	2 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	28 dager fra ny bestilling, 94 dager fra opprinnelig bestilling, derav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Den reelle sakshandsamingstida hos Legemiddelverket fra dato for ny bestilling er 26 dager.
---	---

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



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

**Sak 97 – 2019 ID2017_087 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i
kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen
leukemi (AML)**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2017_087 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML) 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)* i kombinasjon med kjemoterapi kan innføres til behandling av akutt myelogen leukemi (AML).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2017_087 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lova §§ 15,2. ledd og 23, 1.ledd

ID 2017_087 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i kombinasjon med kjemoterapi kan innføres til behandling av akutt myelogen leukemi (AML).

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

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført en hurtig metodevurdering av gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i henhold til bestilling *ID2017_097 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)*. SLV vurderte klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av gemtuzumab ozogamicin (GO) i kombinasjon med standard intensiv kjemoterapibehandling med cytarabin (AraC) og daunorubicin (DNR) for behandling av nydiagnostisert CD33-positiv akutt myelogen leukemi. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Pfizer og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der udifferensierte myeloblaster i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte proliferasjonen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale erytrocytter, leukocytter og trombocytter. Det oppstår

beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Det skilles mellom *de novo* AML hvor patogenesen stort sett er ukjent, og sekundær AML (et mindretall av pasientene) hvor sykdommen oppstår som følge av cytotoxisk behandling eller progresjon av en annen sykdom. Denne metodevurderingen gjelder *de novo* AML. Selv om det som regel ikke er noen klar årsak for utviklingen av AML, er det kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cytostatikabruk eller benzen (sigarettøyking) kan være medvirkende faktorer. Uten behandling er prognosen svært dårlig. De fleste pasienter vil dø innen et år etter at diagnosen er stilt.

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne myeloide celler kan tilskrives ulike genetiske avvik i hematopoietiske progenitorceller som endrer de normale mekanismene for cellevekst, proliferasjon og differensiering. Hvilke avvik som er tilstede kan predikere prognose, og er til dels styrende for valg av behandling. Immunfenotyping, samt cytogenetisk og molekylærpatologisk utredning av leukocytter i blod og beinmarg bør skje så raskt som mulig etter diagnose/ved mistanke om AML-diagnose. Dette for å avklare myeloblastenes linjetilhørighet og differensieringsgrad, og for å kunne plassere pasientene i ulike prognostiske grupper basert på hvilke spesifikke genetiske avvik som foreligger. Genetiske og molekylærgenetiske avvik inngår i ELN¹-klassifiseringen over avvik med prognostisk utsagnskraft, samt HOVON/SAKK²s risikogruppering. Ved immunfenotyping får en oversikt over hvilke antigener som uttrykkes. Et av antigenene som kartlegges er CD33, et sialinsyreavhengig adhesjonsprotein som uttrykkes av normale myeloide celler i tidlige utviklingstrinn samt myelogene leukemiske blastceller, men som ikke er å finne på normale hematopoietiske stamceller. CD33 kan slik være mål for målrettet kreftbehandling med antigen-baserte legemidler.

Det diagnostiseres cirka 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig. Median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år. Pfizer estimerer at det i Norge vil være cirka 80 pasienter årlig med *de novo* CD33-positiv AML som er kandidater for intensiv kjemoterapi. I denne pasientgruppen vil det trolig være aktuelt at en del av pasientene deltar i kliniske studier. Legges dette til grunn, vil pasientantallet aktuelle for metoden være noe lavere. Pfizer har derfor lagt til grunn at 24 pasienter vil være aktuelle for metoden årlig. SLV legger til grunn 80 pasienter i budsjettberegningene, men vil også vise budsjettestimater basert på Pfizers anslag. *Se metodevurderingen Appendiks 2: Budsjettberegninger.*

Alvorlighet og prognosetap

Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling med AraC og DNR i kombinasjon tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9-10 QALY.

Behandling

Behandling med gemtuzumab og azacitidin

Indikasjon

Gemtuzumab og azacitidin (GO) er indisert for kombinasjonsbehandling med daunorubicin (DNR) og cytarabin (AraC) til behandling av pasienter fra 15 år og eldre med tidligere ubehandlet *de novo* CD33-positiv akutt myelogen leukemi (AML), med unntak av akutt promyelocytisk leukemi (APL).

¹ European Leukemia Net

² HOVON/SAKK - Nederlandsk/sveitsisk samarbeidsgruppe mellom Haemato Oncology Foundation for Adults in the Netherlands (Hovon) og Swiss group for clinical cancer research (SAKK)

Virkningsmekanisme

GO er et konjugat av et humanisert antistoff mot CD33 og det cytotoksiske agenset N-acetyl-gamma-kalikeamicin. Antistoffdelen binder spesifikt til CD33-antigenet, et protein som uttrykkes på overflaten av normale myelogene celler i tidlige utviklingstrinn samt myelogene leukemiske blastceller, men som ikke er å finne på normale hematopoietiske stamceller. Det antas at antitumoreffekten av GO medieres via internalisering av GO-CD33-komplekset etter binding til tumorceller, etterfulgt av intracellulær frigjøring av den cytotoksiske substansen. Dette induserer brudd i dobbeltrådet DNA, cellesyklusarrest og apoptotisk celledød.

Dosering

Ved *induksjonsbehandling* er anbefalt dosering 3 mg/m²/dose (opptil maksimalt ett hetteglass á 5 mg) gitt som infusjon over 2 timer på dag 1, 4 og 7, i kombinasjon med DNR 60 mg/m²/dag, gitt som en infusjon over 30 minutter på dag 1 til dag 3, og AraC 200 mg/m²/dag gitt ved kontinuerlig infusjon på dag 1 til dag 7. GO skal ikke administreres under en eventuell andre runde med induksjonsbehandling.

Ved *konsolideringskur* (inntil 2 runder) er anbefalt dosering 3 mg/m²/dose GO gitt som infusjon over 2 timer på dag 1 av behandlingen, i kombinasjon med intravenøs DNR (60 mg/m² gitt 1 dag [første behandlingskur] eller 2 dager [andre behandlingskur]) i kombinasjon med intravenøs AraC (1000 mg/m² per 12 timer, gitt som en infusjon over 2 timer på dag 1 til dag 4).

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling er blødning og infeksjon. Klinisk relevante alvorlige bivirkninger rapportert i kombinasjonsstudien var levertoksisitet, inkludert VOD/SOS (3,8 %), alvorlig blødning (9,9 %), alvorlig infeksjon (41,2 %) og tumorlysesyndrom (1,5 %). I monoterapistudier omfattet klinisk relevante alvorlige bivirkninger også infusjonsrelaterte reaksjoner (2,5 %), trombocytopeni (21,7 %) og nøytropeni (34,3 %).

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Retningslinjer for behandling av AML er beskrevet i *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer*. Innenfor sykdomsgruppen AML skilles det mellom akutt promyelocytisk leukemi (APL) og ikke-APL. APL har spesielle genetiske avvik, og krever spesiell håndtering og annen behandling enn andre AML-typer. Her brukes begrepet AML for ikke-APL variantene. Behandlingen består i hovedsak av tre faser:

- Induksjonsbehandling
- Konsoliderende behandling
- Behandling ved residiv eller refraktær sykdom

Behandling i norsk klinisk praksis

Initialt (induksjonsbehandling) behandles AML med ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Målet er å oppnå komplett remisjon av sykdommen. Behandlingen bør starte så raskt som mulig og senest innen fem dager etter at diagnosen er stilt. Et vanlig behandlingsregime er 3+7-regimet som består av 3 dager med cytotoksisk antibiotika av antrasyklintypen (daunorubicin (DNR) eller idarubicin) kombinert med 7 dager behandling med cytarabin. Pasienter i remisjon mottar konsoliderende behandling som består av flere runder kjemoterapi (kombinasjoner eller monoterapi), og eventuelt allogen stamcelletransplantasjon.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Relativ effekt og sikkerhet av GO som tillegg til behandling med AraC og DNR, sammenlignet med behandling med AraC og DNR alene, er dokumentert gjennom den randomiserte kontrollerte studien ALFA-0701. Tillegg av GO økte median hendelsesfri overlevelse (primært endepunkt) statistisk signifikant sammenlignet med standard kombinasjonsbehandling, fra 9,5 måneder til 17,3 måneder (HR 0,56; 95% KI [0,42 – 0,76], investigator assessed). SLV anser studien for å være hensiktsmessig og tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen.

Sikkerhet

I den relevante kliniske studien var de vanligste bivirkningene infeksjoner og blødninger i begge behandlingsarmer. Noe høyere forekomst av alvorlige blødninger og VOD (venookklusiv leversykdom) i intervensjonsarmen.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. SLV endrer i sin analyse på en del forutsetninger. *En oversikt over disse, resultatene fra SLVs hovedanalyse og firmaets analyse finnes på side 6 og 7 i metodevurderingen.*

I SLVs hovedanalyse, med dagens legemiddelpriser (basert på maks. AUP ekskl.mva for Mylotarg og gjeldende priser for andre legemidler i analysen, både maks AUP og LIS priser ekskl.mva) er merkostnad for GO (Mylotarg) i kombinasjon med DNR og AraC sammenlignet med DNR og AraC alene:

485 792 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

355 438 NOK per vunnet leveår

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med GO (Mylotarg) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på cirka 35 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP inkl. mva) dersom det legges til grunn at 80 pasienter er aktuelle for behandlingen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett

Det er ikke antatt at det vil være forskjeller i budsjettvirkningene utover de direkte legemiddelkostnadene.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Det er ikke antatt at det vil være forskjeller i budsjettvirkningene utover de direkte legemiddelkostnadene.

Legemiddelverkets vurdering

I SLVs hovedanalyse, med dagens legemiddelpriser (basert på maks. AUP ekskl.mva for Mylotarg og gjeldende priser for andre legemidler i analysen, både maks AUP og LIS priser ekskl. mva) er merkostnad for behandling med GO som tillegg til standard kjemoterapi, sammenlignet med standard kjemoterapi alene, 485 792 NOK/ QALY. Det er noe usikkerhet knyttet til parametrisering og fremskriving av nytte ved behandlingen.

	Metode	Kommentar
	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?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Nasjonale retningslinjer må oppdateres i tråd med beslutningen i Beslutningsforum RHF.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, datert 7 august 2019](#)
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Gemtuzumab%20ozogamicin_\(Mylotarg\)_ID2017_087_hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Gemtuzumab%20ozogamicin_(Mylotarg)_ID2017_087_hurtig%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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 21. august 2019

Sak til beslutning: ID2017_087 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)

Herved oversendes en sak til beslutning: Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML) (ID2017_087)».

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har 21.08.2019 klarert at rapporten med prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.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 nyemetoder.no	13.09.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.10.2017
Kontakt med produsent opprettet	23.10.2017
Dokumentasjon mottatt	13.08.2018
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	13.11.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	12.06.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	22.07.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	21.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	21.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 09.11.2018, 11.01.2019, 08.02.2019, mottatt 19.11.2018, 29.01.2019, 13.02.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	07.08.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	33 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	343 dager, hvorav 33 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 310 dager.
---	--

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



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 98 – 2019 ID2019_011 Budesonid smeltetabletter (Jorveza®) til behandling av eosinofil øsofagitt

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2019_011 Budesonid smeltetabletter (Jorveza®) til behandling av eosinofil øsofagitt 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, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. Budesonid smeltetabletter (Jorveza®) kan innføres til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne pasienter (eldre enn 18 år).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan innføres fra 1. november 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_011 *Budesonid smeltetabletter (Jorveza®)* til behandling av eosinofil øsofagitt, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 13. september 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lov § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd nr. 2) og off.lov §§ 15,2. ledd og 23, 1. ledd

ID 2019_011 Budesonid smeltetabletter (Jorveza®) til behandling av eosinofil øsofagitt

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at budesonid smeltetabletter (Jorveza®) kan innføres til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne pasienter (eldre enn 18 år).

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

Behandlingen kan innføres fra 1. november 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjort en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling *ID 2019_011 Budesonid smeltetabletter (Jorveza®) til behandling av eosinofil øsofagitt*. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av firma Dr. Falk Pharma GmbH og godkjent preparatomtale. Den forenklede vurderingen oppsummerer relativ effekt og legemiddelkostnader knyttet til behandling med budesonid tabletter. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Eosinofil øsofagitt

Eosinofil øsofagitt (EoE) er en kronisk inflammasjonstilstand i spiserøret, assosiert med spiserørsdysfunksjon, som gir opphav til dysfagi (vanskeligheter med å svelge). Matallergener spiller en viktig rolle, og flertallet av pasientene er atopikere. EoE er en kronisk sykdom med varierende forløp.

Endoskopisk undersøkelse er nødvendig for å stille diagnosen. Typisk sees horisontal ringdannelse («trakealisering», konsentriske ringer som likner de i trakea) og langsgående furer. Det kan også ses hvitlige plakker i slimhinnen som representerer eosinofile mikroabscesser. Diagnosen EoE krever ≥ 15 eosinofile/synsfelt ved 400

ganger forstørrelse i lysmikroskop. Gastroøsofageal reflukssykdom er viktigste differensialdiagnose. Det kan foreligge både reflukssykdom og EoE samtidig, da sykdommene er tett forbundet. Begge sykdommene har flere egenskaper som øker sjansen for utvikling av også den andre sykdommen.

Insidens ser ut til å ligge mellom 1 og 5 per 10.000 i barnebefolkningen, men tallene varierer mye. Tilstanden debuterer ofte fra skolealder og inn i voksen alder. Det er vanlig med atopisk lidelse hos pasienten eller i familien, enten astma, eksem, rhinitt eller anafylaktisk matallergi. Tilstanden er vanligst hos gutter (gutter/jenter 3:1).

Alvorlighetsgrad og prognosetap

EoE er en kronisk tilstand med varierende sykdomsforløp. Leveutsiktene er ikke redusert.

SLV har ikke beregnet absolutt prognosetap i denne vurderingen da det ikke foreligger en modell til å beregne dette.

Behandling av EoE

Behandling med budesonid smeltetabletter

Indikasjon

Budesonid smeltetabletter er indisert til behandling av eosinofil øsofagitt (EoE) hos voksne (eldre enn 18 år).

Virkningsmekanisme

Budesonid er et ikke-halogenert glukokortikosteroid, som primært har en antiinflammatorisk virkning ved at det bindes til glukokortikoidreseptoren. Ved behandling av eosinofil øsofagitt med budesonid smeltetabletter, hemmer budesonid antigenstimulert utskillelse av mange proinflammatoriske signalmolekyler, for eksempel TSLP (thymic stromal lymphopoietin), interleukin-13 og eotaksin-3 i øsofagusepitel. Det resulterer i en signifikant reduksjon av eosinofilt inflammatorisk infiltrat i øsofagus.

Dosering

Smeltetabletten skal tas etter et måltid.

Anbefalt daglig dose er 2 mg budesonid, gitt som én 1 mg tablett om morgenen og én om kvelden.

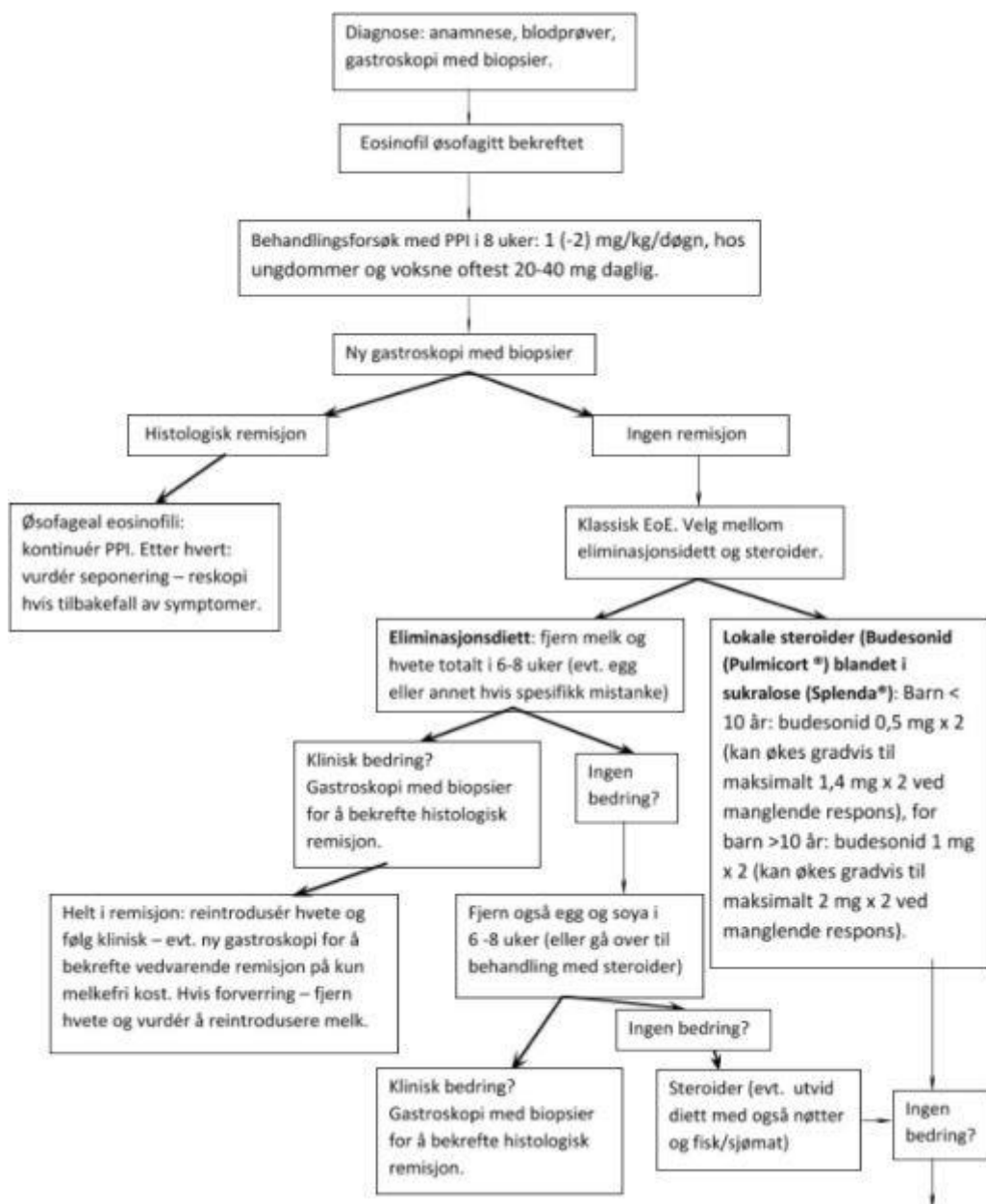
Vanlig behandlingstid er 6 uker. For pasienter som ikke responderer tilstrekkelig i løpet av 6 uker, kan behandlingen forlenges til opptil 12 uker.

Bivirkninger

Soppinfeksjoner i munnen, svelget og spiserøret var den bivirkningen som hyppigst ble observert i kliniske studier med budesonid smeltetablett. Andre vanlige bivirkninger var hodepine, hypertensjon, gastrointestinale bivirkninger, fatigue og redusert kortisol i blodet.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det har fram til nå ikke vært godkjent noe legemiddel til behandling av EoE. Det finnes heller ingen norske retningslinjer for behandling, men Norsk barnelegeforening har laget en veileder for behandling av EoE. I denne veilederen er det laget en behandlingsalgoritme som vises i figur 1 i metodevurderingen.



Figur 1 fra metodevurderingen: Behandlingsalgoritme for EoE

I veilederen omtales at det i hovedsak er tre behandlingsformer som kan være aktuelle:

- topikal kortikosteroidbehandling (flutikason inhalasjonsaerosol og budesonidløsninger til bruk i forstøver)
- protonpumpehemmer
- eliminasjonsdiett

Syrehemming

Samtidig reflukssykdom påvist ved 24-timers måling i spiserøret krever behandling med protonpumpehemmer (PPI). I tillegg har man de siste årene blitt oppmerksom på en undergruppe pasienter med kliniske og histologiske tegn forenlig med EoE, normal 24-timers pH-registrering og komplett histologisk og klinisk remisjon etter behandling med

PPI – såkalt PPI-responsiv eosinofil øsofagitt. Dersom PPI ikke gir optimal lindring, kan man forsøke steroider eller diettbehandling.

Eliminasjonsdiett

Noen vil ha effekt av å fjerne en bestemt matvare, mens andre trenger å fjerne mange. Vanligste fødemiddelallergen er melk, deretter hvete, soya og egg. Allergitestning vil ikke sikkert kunne si hvem som har effekt av eliminering og hvem som ikke har effekt. Positiv allergitest vil også kunne være uttrykk for en reell allergi, uten at denne har noen utløsende rolle ved EoE hos pasienten. Eliminasjonsdiett kan være krevende for pasient og foresatte, og krever nøye oppfølging hos ernæringsfysiolog.

Steroider

Steroider som svelges (og dermed virker lokalt) er vist å ha svært god effekt ved EoE. Vanligst er budesonid (Pulmicort®) inhalasjonsvæske. Flutikason kan brukes, men inhalasjonsaerosol (som sprayes i munn og så svelges) er mindre effektivt. Etter avsluttet behandling, vil mange få residiv av symptomer. Det anbefales daglig behandling i 4 – 12 uker, enten alene eller i kombinasjon med eliminasjonsdiett. Behandlingseffekt bør vurderes ved gastroskopi med biopsitaking. Systemiske steroider brukes kun i alvorlige tilfeller hvor rask remisjon kreves, som ved alvorlig dysfagi, vekttap eller øsofagusstriktur.

Blokkering/ dilatasjon av spiserør

Ved signifikant øsofagusstriktur kan blokkering av spiserøret være nødvendig. Det er ikke et alternativ til annen behandling, ettersom det ikke påvirker inflammasjonsprosessen, men kan gi symptombedring når sykdommen tross adekvat behandling har ført til betydelig forsnevring av spiserøret.

Komparator

I klinisk praksis benyttes det i dag legemidler utenfor godkjent indikasjon i tillegg til diett i behandling av pasienter med EoE. Behandling med diett kan være krevende for pasienten, og passer ikke for alle. Effektdokumentasjonen for denne behandlingen er også svært begrenset. Budesonid smeltetabletter er det første godkjente legemiddelet til behandling av voksne pasienter med EoE. Kliniske eksperter SLV har vært i kontakt med sier at PPI trolig vil bli forsøkt først ved behandling av EoE, og at budesonid smeltetabletter mulig vil bli benyttet der det foreligger tegn til mer alvorlig tilstand av EoE. Basert på avsnittene over mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er ingen behandling.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

De kliniske studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) er en fase II dose-respons studie og en fase III hovedstudie som omtales nærmere under. Firmaet har ikke utført et litteratursøk, SLV anser det i denne saken som tilfredsstillende da ingen av behandlingsalternativene beskrevet under *Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis* har indikasjon til behandling av pasienter med EoE.

Studien BUL-1/EEA var en dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert fase III studie som inkluderte totalt 88 voksne pasienter med aktiv EoE i Europa. Pasientene ble randomisert til enten budesonid smeltetabletter 1 mg to ganger daglig eller til placebo (randomiseringsforhold 2:1) i seks uker. Pasienter som ikke oppnådde remisjon i den dobbeltblindete fasen hadde mulighet til å delta i en åpen forlengelse av studien, og mottok da behandling med budesonid smeltetabletter ytterligere i seks uker. (Studieskjema vises i figur 2 i metodevurderingen).

Studien inkluderte pasienter mellom 18 og 75 år med klinisk histologisk aktiv EoE som var refraktære til behandling med PPI.

Primært endepunkt var komplett remisjon ved uke 6 basert på kliniske og histologiske faktorer, inkludert dysfagi eller smerter ved svelging som er å anse som et relevant klinisk effektmål for pasienter med EoE.

Resultater

Totalt 126 pasienter ble screenet, hvorav 88 oppfylte inklusjonskriteriene.

Behandlingsarmene var velbalansert, og begge armene likeverdige med hensyn til toppunkt av antall eosinofile i tillegg til moderat til alvorlig symptomskår.

I den åpne forlengede delen av studien for pasienter som ikke oppnådde remisjon ved uke seks, (23 pasienter i budesonid armen vs 29 i placebo) fikk pasientene budesonid 1 mg to ganger daglig i ytterligere 6 uker. Resultatene viser at kumulativ andel pasienter som fikk klinisk-histologisk remisjon økte til 84,7 % etter opptil 12 uker med behandling, som igjen viser at forlenget behandling inntil 12 uker kan være en fordel for å få flere pasienter i klinisk-histologisk remisjon. *Se figur 3 og 4 i metodevurderingen.*

Bivirkninger

Totalt sett var budesonid smeltetabletter godt tolerert. Ingen alvorlige bivirkninger ble rapportert i studien. De vanligste bivirkningene var soppinfeksjon i munn, svelg og spiserør. Alle hendelsene var milde i intensitet.

Helseøkonomi

Legemiddelkostnader – om bakgrunn for beregningen - se pkt 3 i metodevurderingen.

Denne metodevurderingen er en forenklet vurdering. Det er derfor ikke bestilt eller levert inn en fullstendig helseøkonomisk analyse. Firma har levert inn et estimat på årskostnader for behandling med budesonid smeltetabletter og en forenklet legemiddelbudsjett analyse med følgende antagelser:

Prisen som ligger til grunn i metodevurderingen er lavere enn maksimal AUP.

Budesonid smeltetabletter er godkjent som en behandlingskur på seks uker og ytterligere seks uker til dersom responsen ikke er tilstrekkelig for pasienten. EoE er en kronisk tilstand. Det er derfor knyttet usikkerhet til hvor ofte pasienter trenger en slik behandlingskur. Det finnes ikke data fra fase III studien BUL-1/ EEA for hvor lang tid det tar før en gjennomsnittlig pasient får tilbakefall av sykdommen og behov for ny behandlingskur med budesonid smeltetabletter.

En viktig forutsetning firma legger i sine beregninger av årskostnader og legemiddelbudsjettet er at det antas kun én behandlingskur per år med budesonid smeltetabletter. Godkjent preparatomtale sier ingenting om hvor ofte en behandlingskur kan gjentas.

SLV har beregnet at vektet årlig behandlingskostnad er 5189 NOK (maks AUP). Legemiddelkostnad for en seks ukers kur er 3915 NOK (maks AUP inkl mva, mens legemiddelkostnaden for en 12-ukers kur er 7830 NOK (maks AUP inkl mva).

Prevalensestimat av EoE i Norge varierer mellom 542 til 2 042. Basert på firmaets egne pasientanslag er total årlig budsjettkonsekvens [REDACTED] NOK.

Antakelsen om at [REDACTED] pst. av pasientene vil bli behandlet med budesonid smeltetabletter kan framstå som noe lavt. Klinikere SLV har vært i kontakt med mener at en større andel vil kunne bli behandlet ettersom pasientene som diagnostiseres vil ha symptomer og

plager, og kan derfor ha svært god nytte av denne behandlingen. Dersom prevalenseestimatet på 2 042 EoE-pasienter legges til grunn, vil innvirkningen på legemiddelbudsjettet øke til om lag 1,1 millioner NOK.

I legemiddelbudsjettet levert inn av produsenten ser man kun på kostnader knyttet til behandling med budesonid smeltetabletter, og trekker ikke fra annen off-label behandling (for eksempel budesonid inhalasjonsvæske) som muligens kan bli erstattet ved en eventuell innføring av budesonid smeltetabletter. Klinikere SLV har vært i kontakt med sier blant annet at off-label behandling forskrives på vanlig resept. Det er derfor ikke tilknyttet legemiddelutgifter til de regionale helseforetakenes legemiddelbudsjett ved forskriving av disse behandlingene.

Sykehusinnkjøp HF har kontaktet leverandøren angående legemiddelpriis. Se *Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 04.09.2019.* [REDACTED]

Med det nye pristilbudet er legemiddelkostnaden for en seks ukers kur (én pakke): ■■■■■ NOK (LIS-AUP). Legemiddelkostnaden for en 12 ukers kur (to pakker) er ■■■■■ NOK (LIS-AUP).

Da endringene er nokså beskjedne, var det ikke nødvendig å be om oppdaterte budsjettanalyser fra SLV.

Oppsummering

Firma har estimert budsjettvirkninger på [REDACTED] NOK inkl. mva ved en eventuell innføring av budseonid smeltetabletter (Jorveza). Faktorer som påvirker budsjettet er antall pasienter, antall kurer i løpet av et år og lengden av behandlingen.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prisnotatet fra Sykehusinnkjøp, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Leveutsiktene er ikke redusert ved eosinofil øsofagitt. Absolutt prognosetap er ikke beregnet da det ikke foreligger metode for å kunne gjøre det. I klinisk praksis benyttes det i dag legemidler utenfor godkjent indikasjon i tillegg til diett i behandling av pasienter med eosinofil øsofagitt. Behandling med diett kan være krevende for pasienten, og passer ikke for alle. Effektdokumentasjonen for denne behandlingen er også svært begrenset. Budesonid smeltetabletter er det første godkjente legemiddelet til behandling av voksne pasienter med eosinofil øsofagitt. Kliniske eksperter mener at protonpumpehemmer trolig vil bli forsøkt først ved behandling av EoE, og at budesonid smeltetabletter mulig vil bli benyttet der det foreligger tegn til mer alvorlig grad av EoE.

Fagdirektørene anbefaler at budesonid smeltetabletter (Jorveza®) kan tas i bruk til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne pasienter (eldre enn 18 år). Behandlingen kan innføres fra 1. november 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Kostnadseffektivitet er ikke beregnet.
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 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?	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?	Nei

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Veilederen fra Norsk barnelegeforening bør oppdateres.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 04.09.2019
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Budesonid%20\(lorveza\)_ID2019_011%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Budesonid%20(lorveza)_ID2019_011%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/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 03. september 2019

Sak til beslutning: ID2019_011 Budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_011 Budesonid smeltetablett (Jorveza) til behandling av eosinofil øsofagitt.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 03.09.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Spesialrådgiver

Tlf: 930 22 022

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)

www.nyemetoder.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 nyemetoder.no	22.01.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	25.02.2019
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	14.02.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	20.06.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	03.05.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	15.07.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	18.07.2019
Dato for klarert i Bestillerforum	03.09.2019
Dato mottatt i RHF-ene	03.09.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	04.09.2019
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	151 dager

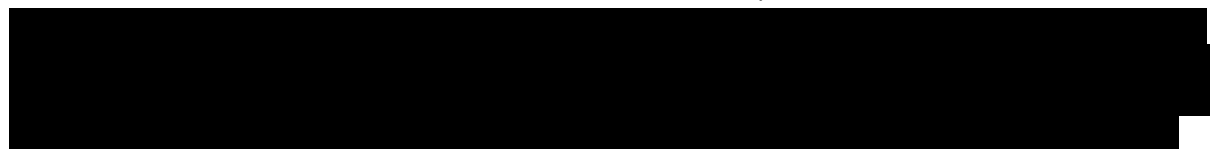
¹ Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF.

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 04.09.2019
Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

Budesonid smeltetabletter (Jorveza) til eosinofil øsofagitt (EoE) hos voksne

Det vises til ID2019_011, metodevurdering fra Legemiddelverket. Den forenklede vurderingen oppsummerer relativ effekt og legemiddelkostnader knyttet til behandlingen med budesonid smeltetabletter.

Sykehusinnkjøp HF gjennomførte regulære prisforhandlinger med leverandøren Dr. Falk Pharma GmbH/Vifor Pharma uten at det da endte i et tilbud om lavere pris.



Sykehusinnkjøp mottok pristilbud 03.09.2019:

Pakning	MAKS-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP
Jorveza smeltetablett 1 mg, 90 stk	3 042		

Med gjeldende pristilbud er kostnaden for en 6-ukers kur med Jorveza NOK. Dersom kuren må gjentas er kostnaden det dobbelte, NOK.

Vurdering av pristilbud

Kostnaden for en 6- ukers kur med Jorveza er med det nye tilbudet NOK. Kostnaden doubles dersom det er behov for å gjenta kuren. Til sammenligning er kostnaden ved en 6-ukers kur 3 915 NOK dersom maks AUP benyttes.

Med det pristilbudet er kostnadene for Jorveza noe lavere enn estimert av Legemiddelverket. Da endringene er nokså beskjeden var det ikke nødvendig å be om oppdaterte analyser fra Legemiddelverket.

Mvh

Asbjørn Mack (e.f.)
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 99-2019 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

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

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

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 12. september 2019. Det er ferdigstilt tre nye metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med **gult**). I tillegg er det fjorten «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 12. september 2019 tas til orientering.

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 13. september 2019 –
konfidensiell

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Absolutt prognosetap (APT)	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	Kolorektaltumor		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	Prostatakreft 1. linje		810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL		588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft		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	Blincyto	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 dekompenisert 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	Albutrepenonacog 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	Epclusa (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	Kypolis + deksametason	Karfilzomib	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	ca 14 QALY	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Ikke kvantifisert	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose	ca 12 QALY		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje	12-15 QALY		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskelsatrofi	47-71 QALY	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	15-18 QALY	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	32-36 QALY	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	14 QALY	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	17,5 QALY	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	Ikke kvantifisert	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	7-8 QALY	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	11 QALY	NA	Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	7,5 QALY	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	12-14 QALY	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	8-10 QALY	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	22 QALY	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018							
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	15 QALY	NA	ja (inkl. LIS anbud)

	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	3 QALY	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	14 QALY	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	14,5*-15** QALY	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	14 QALY	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	12-14 QALY	NA**	ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	14,4 QALY	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	NA	nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	14 QALY	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC ALK positiv	16,1 QALY	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	26 QALY	1 800 000	nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA	NA*	na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	8 QALY	NA*	Nei
	ID2017_074	Penthrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	< 1 QALY	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA	NA*	Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	16 QALY	NA	ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	6-8 QALY	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	6-8 QALY	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofov	HIV	NA	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	9 QALY	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	4 QALY	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	28 QALY	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	NA	nei

	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	14 QALY	1 077 000	nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA	NA*	nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	16 QALY	760 000	nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	na	nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	13,3 QALY	330 000 - 2 300 000*	ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	na	ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	na	ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	8-12 QALY	na	ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	51 QALY	650 000	ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	49 QALY	14 millioner	nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	14,5 QALY	1, 14 millioner	nei
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	11 QALY	na*	nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	7 QALY	1 036 000	nei
Ferdigstilt 2019							
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	13 QALY	1,14 millioner	nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na	na*	ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	10 QALY	na	ja***
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na	na*	ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	na	*	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	na	nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na	na	ikke besluttet enda
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	2 QALY	1,3 - 2,0 mill	ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	na	nei
	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na	na	nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na	na	nei
	ID2017_114	Veyvondi	vonicoq alfa	Von Willebrands sykdom	na	na	ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	irin, lamivudin og tenofovir diso	HIV	na	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfatemi	20 QALY	> 11 millioner	ikke besluttet enda
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	14,3 QALY	1,4 millioner	nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	43 QALY	1,2 millioner	ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na	na	ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilson's sykdom	na	na	ikke besluttet enda
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	15 QALY	666 000*	ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na	na	ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	11 QALY	na	ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	11-14 QALY	404 000	ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na	na	ikke besluttet enda

	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	15-16 QALY	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)	ikke besluttet enda
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	15-16 QALY	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)	ikke besluttet enda
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na	na	ikke besluttet enda
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	12-14 QALY (fra tidligere medodevurdering)	na	ikke besluttet enda
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	19 QALY	620 000	ikke besluttet enda
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA	NA	ikke besluttet enda
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon me	NSCLC, førstelinje	16 QALY	1, 2 mill*	ikke besluttet enda
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	na	ikke besluttet enda
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	9-10 QALY	490 000*	ikke besluttet enda
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	na	ikke besluttet enda
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	na	ikke besluttet enda
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	na	ikke besluttet enda
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na	na	ikke besluttet enda



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 100 – 2019 Referatsaker

Vedlagt oversendes kopi av følgende dokumenter:

Forslag til beslutning:

Fremlagte saker tas til orientering

1. Brev fra Gilead Sciences Norway AS datert 6. september 2019 vedr. Yescarta – CAR-T
2. Brev fra Roche Norge AS oversendt 9. september 2019 vedr. «innspill til fagdirektørene vedrørende beslutning om innføring av Ocrevus (ID2015_059) og Folkehelseinstituttets (FHI) metodevurdering "Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved RRMS - fullstendig metodevurdering"

Stjørdal, 13. september 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 100- 2019 Referatsak - Brev fra Gilead Sciences Norway AS vedr. Yescarta – CAR-T

Se vedlegg

Fra: Gilead Sciences Norway AS

Til: Beslutningsforum/Bestillerforum

06.09.2019

Unntatt offentlighet i henhold til Offentleglova §13, jf. Forvaltningsloven §13, første ledd 2)

Yescarta - CAR-T – Fra Gilead

Gilead viser til Legemiddelverkets vurdering av Yescarta, samt Sykehusinnkjøp sin oversendelse av sak til Nye Metoder for beslutning.

Gilead er overrasket over den negative tilnærmingen til Yescarta fra Legemiddelverkets side. Vi er ikke kjent med andre europeiske land som har tilnærmelsesvis samme høye nivå på kostnadseffektiviteten (cost/QALY eller ICER) som Legemiddelverket.

Der nærliggende land som Sverige og Finland ender opp med henholdsvis 1,0 mill. SEK og 69 000 Euro i ICER, ender Legemiddelverket opp med 1,3-1,4 mill. kr pr vunnet QALY, det doble som i Finland, ut fra samme innsendte modell, ref. tabell nedenfor.

	Sweden/TLV	Finland/Fimea	UK/NICE	UK/ERG	NOMA ITT	Gilead ITT
QALYs Axi-cel	5,48	6,71			4,93	6,52
QALYs BSC	2,35	1,36			2,96	1,3
Net QALYs won Axi-cel	3,14	5,35		4,5	1,97	5,22
	977 908 SEK					0,635 mill.
ICER		68 372 EUR			1,4 mill. NOK	NOK
At same list prices in all countries						

I **Danmark** er det inngått avtale med Amgro om forutsetningene for bruk av Yescarta. I **Sverige** ble det i dag 6.9.2019 offentliggjort at NT-rådet anbefaler bruk av Yescarta i svensk helsetjeneste (<https://www.janusinfo.se/nationelltordnatinforande/rekommendationer.4.728c0e316219da813569b2c.html>.)

Vi mener at Legemiddelverket systematisk på svakt og uklart grunnlag undervurderer effekten av Yescarta og overvurderer effekten av kjemoterapi med ikke-kurativ behandlingsintensjon.

Dette blir særlig slående når Legemiddelverket rett og slett ser bort fra innspillene de fikk fra de kliniske ekspertene om at dagens langtidsoverlevelse er nærmere 10%, i samsvar med Gilead sine grunnantagelser, og holder fast på sin forutsetning på en langtidsoverlevelse for dagens behandling på rundt 20%. ICER i scenarionalysene med forutsetning om langtidsoverlevelse på rundt 10% er da også rundt en mill. kr med listepriis, hvilket ville vært i samsvar med klinikernes synspunkter.

Legemiddelverket har også gitt uttrykk for at ettårsdataene ikke er troverdige, mens andre land fatter beslutninger og gjør vurderinger på basis av disse dataene.

Tilgmed med toårsdataene tilgjengelige, som bekrefter den positive resultatene fra ettårsdataene, mener SLV at dataene er for umodne for beslutninger. Gilead oppfatter tilnærmingen som radikal. Da

toårsdataene for Yescarta ble publisert tidlig i desember 2018, ble det i Lancet Oncology 2. desember¹ publisert en kommentarartikkel av Stephen J Schuster som gir uttrykk for en helt annen og positiv tilnærming til CAR-T generelt og Yescarta spesifikt enn Legemiddelverket legger til grunn. Blant annet uttaler Schuster at vi begynner å se "the emergence of plateaus in curves", hvilket betyr at Kaplan-Meier kurvene flater ut, hvilket igjen indikerer at de som er overlevende utover en viss minimumstid kan anses som kurert, med dødelighet og livskvalitet tilnærmet bakgrunnsbefolkningen;

"...what is remarkable across anti-CD19 CAR T-cell trials in relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma is the consistent durability of responses, with ongoing responses in 39 (39%) of 101 patients at a median of 27,1 months' follow-up in ZUMA-1[5] and 35 (35%) of 99 patients at a median of 19,3 months' follow-up in JULIET;[3] the emergence of plateaus in curves for response duration and progression-free survival beyond 6 months; the absence of late or unexpected gene-therapy-related events; and the unique but manageable toxicities (ie, cytokine release syndrome and neurotoxicity[1,3,5,7]). Investigators at the University of Pennsylvania previously reported a cohort of 14 patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma (NCT02030834), with a median follow up of 28,6 months, who were treated with a 4-1BB-driven CAR T-cell product. For seven (50%) of the 14 patients who were responders (six complete responses and one partial response), median follow up is now 46,8 months, with the longest follow-up reaching 54,6 months. Of the six patients with complete responses, only one had a relapse (after 32,2 months in continuous remission). In addition to long-term safety, evidence of B-cell recovery during these sustained remissions was also noted (as in Locke and colleagues' study), with evidence of immunoglobulin recovery in some patients too."

Gilead har valgt en modell som karakteriseres ved platåer i de modellerte overlevelseskurvene. Legemiddelverket avslår en slik tilnærming, til tross for nevnte kommentarartikkel basert på datautviklingen, og Legemiddelverket uttaler i rapporten at de ikke kan se platåer i KM-kurvene. Gilead har hørt at Legemiddelverket skal arrangere et faglig seminar om såkalte CURE-modeller. Gilead er svært positive til nødvendig kunnskapsutvikling også innenfor dette feltet.

Tilnærmingen til Yescarta er slående ulik mellom TLV og SLV. TLV sier bla. følgende om Yescarta²:

"These new, advanced gene therapies show great potential and will have a significant impact on cancer treatment. Nevertheless, these substantial uncertainties must be addressed through follow up of Yescarta in order to establish how the treatment is used in clinical practice. This observation should be continuous and will help reduce uncertainties associated with the treatment effect."

Legemiddelverket uttaler til sammenligning følgende i rapporten:

"The clinical studies of axi-cel are considered to have considerable shortcomings to inform the STA. The ZUMA-1 trial has a single arm study design, is small (101 infused patients), and with short median follow-up time (27.1 months). The study lacks a control arm, and it is therefore not possible to compare outcomes from this trial with outcomes from the comparator trials without a high degree of uncertainty. Long-term outcomes, both in terms of efficacy and safety, are currently not known. Since

¹ *www.thelancet.com/oncology Published online December 2, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30900-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30900-8)

²

https://www.tlv.se/download/18.6c394216710055f26d12bd/1542882905184/yescarta_english_webbtext.pdf

CAR-T cell therapy is a new treatment principle, which involves genetic modification of the patient's own T cells, there is a particular uncertainty about long-term effects, including overall survival. Thus far, none of the trials for CAR-T therapy have followed patients long enough to ascertain whether adult patients with r/r DLBCL or r/r PMBCL who have an ongoing response could be considered cured. Additional follow-up data would be needed to evaluate the long-term outcomes with axi-cel and reduce the large amount of uncertainty in the analysis. New and ongoing studies are expected to report in the coming years (described in section 2.1.3), and data from these studies will likely improve decision making."

Det er mange enkeltheter i Legemiddelverkets vurdering vi finner overraskende. Blant annet at langtidsoverlevelsen for Yescarta i Legemiddelverkets tilnærming rett og slett baseres på overlevelsen ved dagens behandling/komparator. Det blir ikke overraskende at forskjellen mot komparator blir lav når en legger dette til grunn. Pr definisjon utvisker en jo da forskjellene mellom Yescarta og komparator, ref. vår tabell tidligere, der SLV sammenlignet internasjonalt har færrest antall QALYs vunnet ved Yescarta og flest antall QALYs ved komparator. Legemiddelverket tar i dette resonnementet heller ikke hensyn til de dataene som ble presentert i desember 2018 med en medianoppfølging for Yescarta på 27,1 måneder, der man ved 24 måneder ser at 50.5% av pasientene fremdeles lever. Medianoverlevelsen for dagens standardbehandling er 6,3 måneder ihht. SCHOLAR-1 studien.

Gilead har merket seg at to kliniske eksperter på Dagens Medisin sitt åpne prioriteringsmøte 21.3.2019 uttalte at de oppfattet at Legemiddelverket systematisk valgte de dårligste forutsetningene for nye legemidler ved gjennomføring av metodevurderinger. I Gilead føler vi det på samme måte når vi sammenligner metodevurderingene som er gjennomført i mange europeiske land med utgangspunkt i samme modell.

Yescarta er et orphan drug, og Yescarta tilfredsstiller to av tre kriterier i retningslinjene for evaluering av legemidler med særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Yescarta tilfredsstiller kravet om særskilt liten pasientgruppe og stor forventet nytte. Det tredje kriteriet om antall tapte QALYS er ikke fullt oppfylt da antall tapte QALYS for disse pasientene er lavere enn 30 tapte gode leveår. Likevel er antallet tapte gode leveår betydelig i alvorlighetssammenheng. Legemiddelverket tar ikke hensyn til dette ved evalueringen av Yescarta.

Gilead ønsker å bidra til en løsning for Yescarta i Norge. Vi har tilbudt en finansiell løsning der risiko/usikkerhet knyttet til overlevelse deles mellom Gilead og sykehusene. Sykehusene betaler mindre hvis pasientene lever kortere enn forventet. På denne måten imøtekommes legitime hensyn til usikkerhet, samtidig som en får mulighet til systematisk kvalitetsutvikling knyttet til behandling, for eksempel tilsier utvikling fra USA hvor Yescarta har vært brukt en god stund at bivirkningshåndteringen håndteres fint med mindre ressursinnsats enn initielt. En slik avtale vil gi betydelig lavere gjennomsnittlig pris. Her henviser vi til det innsendte tilbudet.

Med vennlig hilsen

Erik A. Stene – Gilead Sciences Norway AS



Møtedato: 26. august 2019

Vår ref.:
2019/30

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

Sak 100- 2019 Referatsak - Brev fra Roche Norge AS vedr. «innspill til fagdirektørene vedrørende beslutning om innføring av Ocrevus (ID2015_059) og Folkehelseinstituttets (FHI) metodevurdering “Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved RRMS - fullstendig metodevurdering”

Se vedlegg

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

Kopi: Nye Metoder, Bestillerforum, Beslutningsforum, Folkehelseinstituttet

Innspill til fagdirektørene vedrørende beslutning om innføring av Ocrevus (ID2015_059) og Folkehelseinstituttets (FHI) metodevurdering “Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved RRMS - fullstendig metodevurdering” (ID2018_004)

FHIs fullstendige metodevurdering av RRMS-legemidler er ferdigstilt og ble nylig offentliggjort. I rapporten fremgår det at Ocrevus er et av de mest effektive og best dokumenterte legemidlene mot MS. Som leverandør er vi også trygge på at prisen for Ocrevus som ligger til grunn for de helseøkonomiske analysene er svært god. Nå som rapporten foreligger har landets nevrologer, MS-pasienter og Roche derfor en klar forventning om at Beslutningsforum så raskt som mulig beslutter at Ocrevus kan innføres til behandling av attackvis MS i Norge, og således inngå i neste anbud.

Folkehelseinstituttet har gjort et omfattende arbeid. Ettersom rapporten er ment å danne vurderingsgrunnlag for innføring av rituksimab i attackvis MS ønsker vi å gjøre oppmerksom på svakheter som svekker tilliten til rapporten på dette punktet. Spesielt knytter dette seg til stor usikkerhet i klinisk dokumentasjon og metodene for indirekte sammenligning benyttet for å analysere rituksimab i den helseøkonomiske analysen.

Siden vi foreløpig ikke kjenner til om Ocrevus vil tas opp i Beslutningsforum 23. september, har vi lagt til noen konkrete bemerkninger i slutten av brevet. Et separat innspill som utdyper dette mer grundig vil oversendes fagdirektørene og FHI innen kort tid. Vårt hovedbudskap til fagdirektørene er imidlertid at Ocrevus, med bakgrunn i SLVs tidligere vurdering og FHIs rapport, raskest mulig bør innføres ved norske sykehus. I det følgende argumenterer vi for hvorfor omstendighetene nå ligger til rette for å ta Ocrevus i bruk:

FHI konkluderer med at Ocrevus gir mest helse

Ocrevus kommer svært godt ut av FHIs analyser som presenteres i rapporten. Som et av hovedbudskapene konkluderer FHI med at av de inkluderte behandlingene, så genererer okrelizumab mest helse, målt i QALYs. Dette er i tråd med våre forventninger basert på resultatene fra de randomiserte kontrollerte studiene med Ocrevus samt tidligere nettverks-meta-analyser. Dokumentasjonen for Ocrevus har også blitt vurdert positivt av Legemiddelverket (SLV).

Ocrevus vil stimulere til økt konkurranse i MS-anbudet

Med et svært konkurransedyktig pristilbud forventer vi at Ocrevus vil stimulere til økt konkurranse. Således kan innføring av Ocrevus bidra til besparelser i MS-behandlingen ved at det fortrenger dyrere behandlingsalternativer.

Ved sykehus der rituksimab per i dag brukes vil Ocrevus utgjøre et viktig alternativ til pasienter som for eksempel får hypersensitivetsreaksjoner på rituksimab. Ved sykehus der rituksimab ikke brukes er det grunn til å tro at Ocrevus vil føre til økt konkurranse og kostnadsbesparelser ved at det vil fortrenge dyrere behandlingsalternativer som i dag benyttes.

Nevrologer over hele landet ønsker nå Ocrevus tilgjengelig

Basert på vår kontakt med nevrologer ved de fleste norske sykehus, har vi registrert en viss uenighet mellom sykehusene om rituksimab bør brukes systematisk off-label av økonomiske grunner. Imidlertid er det enighet på tvers av sykehusene om at Ocrevus nå bør innføres slik at norske nevrologer i likhet med sine kolleger i andre land får tilgang til best mulig MS-behandling for sine pasienter. Samtlige nevrologer vi har vært i kontakt med, inkludert forskrivere av rituksimab, ønsker nå Ocrevus tilgjengelig i sin "verktøykasse".

FHI mener at legemidler med markedsføringstillatelse skal være foretrukket

I rapportens juridiske konklusjon, fremhever FHI argumentet at legemidler med markedsføringstillatelse skal være foretrukket fremfor off-label preparater, nettopp fordi pasientsikkerheten er bedre ivarettatt gjennom kravene til markedsføringstillatelse. FHI mener at dette ikke i like stor grad vil gjøre seg gjeldende om dokumentasjonen for rituksimabs effekt og sikkerhet ved MS-behandling er tilstrekkelig overbevisende. FHI påpeker imidlertid gjennomgående at dokumentasjonen for både effekt og sikkerhet av rituksimab i attackvis MS innehar stor grad av usikkerhet. Det kan dermed ikke hevdes at dokumentasjonen er tilstrekkelig overbevisende. Uavhengig av avgjørelsen om innføring av rituksimab, bør Ocrevus derfor snarest innføres.

Dagens situasjon fører til at pasienter risikerer å få suboptimal behandling

Nevrologer har oppgitt, blant annet gjennom formelt innspill til Bestillerforum, at fraværet av Ocrevus fører til en suboptimal utnyttelse av høyeffektiv B-celle-rettet behandling sammenlignet med andre land. Videre er det påpekt at situasjonen fører til begrensninger i rekrutteringen til den pågående studien av stamcellebehandling i MS, RAM-MS.

Hittil er Ocrevus godkjent i 89 land og mer enn 120.000 MS-pasienter har startet behandlingen. FHIs omfattende gjennomgang av alle godkjente MS-behandlinger samt rituksimab, viser at Ocrevus gir mest helse målt i QALYs. Vårt hovedbudskap til fagdirektørene, på vegne av norske nevrologer, MS-pasienter og oss som leverandør, er derfor at Ocrevus så raskt som mulig bør innføres ved norske sykehus, uten ytterligere forsinkelser.

Med vennlig hilsen
Roche Norge AS

Audun Ohna
Direktør for markedstilgang og pris

Bemerkninger til Folkehelseinstituttets metodevurdering og helseøkonomiske analyse:

- Den juridiske vurderingen adresserer ikke hovedspørsmålet om det er lovlig å legge til rette for systematisk og økonomisk motivert off-label bruk av legemidler, og om sykehusene gjennom sine instruksjoner har anledning til å pålegge sine ansatte å forskrive et medikament off-label på dette grunnlaget, når det finnes en rekke godkjente alternativer.
- Rapporten inneholder svært lite informasjon om hvilke metoder og modeller som er benyttet, og det er ikke mulig å replisere effektresultatene. Vi savner også kvalitativ diskusjon rundt studiene.
- Ved beregning av klinisk effekt for rituksimab benyttes kun én registerstudie der publikasjonen viste ingen signifikant effekt av rituksimab på sykdomsprogresjon versus interferon og glatirameracetat (HR=0,86, KI: 0,52-1,43, p=0,566). Folkehelseinstituttet har tatt kontakt med forfatteren direkte, fått nye effektestimater, og gjort analyser som resulterer i en redusert relativ risiko for sykdomsprogresjon på 0,54. Det er ikke mulig å lese i rapporten hvordan dette har blitt til. Dette er et svært viktig poeng fordi relativ risiko for sykdomsprogresjon har størst innvirkning på beregning av kostnadseffektivitet.
- Folkehelseinstituttet har gjort en såkalt arm-basert nettverks meta-regresjon. Dette bryter randomiseringen i studiene, og det er derfor svært viktig å kontrollere for ubalanser i prognostiske faktorer mellom armene. Det kommer ikke frem av rapporten hvordan dette har blitt kontrollert for. Dette fremstår som en såkalt naiv indirekte analyse og aksepteres vanligvis ikke som hovedgrunnlag i en helseøkonomisk analyse av myndigheter med ansvar for HTA, inkludert SLV.
- FHI tar ikke forbehold om usikkerheten i svært sentrale enkeltparametre som inngår i den helseøkonomiske analysen. Diskusjon om usikkerhet av effekt og kostnadseffektivitet, samt enveis sensitivitetsanalyser er fraværende. Dette er standard analyser som det stilles krav til i alle helseøkonomiske retningslinjer og av alle HTA myndigheter, inkludert SLV. Det drøftes heller ikke om effektdata for rituksimab er av en slik kvalitet at det kan benyttes i en helseøkonomisk analyse og som grunnlag for beslutninger.
- FHI har i rapporten utelatt store kostnader for helsevesen og samfunn som følge av MS, noe som går i disfavør av de mest effektive legemidlene. En gjennomsnittlig MS-pasient uten behandling koster i overkant av 700 000 (diskontert) etter 20 år i analysen, mens i FHIs forrige metodevurdering var resultatet 5,9 millioner.
- Nevrologer vi har vært i kontakt med mener at det er urealistisk at kun 10% pasienter på induksjonsbehandlingene (kladribin og alemtuzumab) re-behandles etter år 4, og beholder effekten i 20 år. Dersom det stemmer at den reelle andelen pasienter som re-behandles er høyere enn 10%, er kostnadene sannsynligvis grovt underestimert for disse behandlingene.



Møtedato: 23. september 2019

Vår ref.:
2019/32

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

Sak 101 - 2019 Eventuelt