



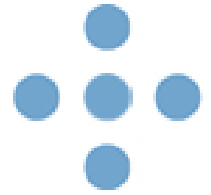
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 26.04.2021

Kl.: 09.15 – 11.30

Sted: Skype/video



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
Trygve Ottersen, Folkehelseinstituttet

Deres ref.

Vår ref.:
20/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 19. april 2021

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. april 2021 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 26. april 2021 klokka 09:15 – 11:30
Møtested: Skype/video

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.

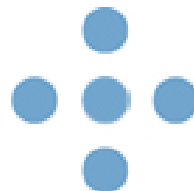
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706 eller mail Beslutningsforum@helse-sorost.no.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 26.04.2021

Vår ref.:
20/00805Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706**Sak 032–2021 Godkjenning av innkalling og saksliste**

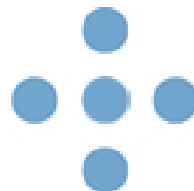
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 26. april 2021.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 032-2021	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 033-2021	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. mars 2021
Sak 034-2021	ID2016_076 og ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.
Sak 035-2021	ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin ved PANS og PANDAS hos barn
Sak 036-2021	ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingementsyndrom i skulder - revurdering
Sak 037-2021	ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.
Sak 038-2021	Oppfølging av sak om rammeverk for prisavtaler – forslag til ny modell for prisavtaler
Sak 039-2021	ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom – revurdering
Sak 040-2021	ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.
Sak 041-2021	ID2019_114 Brentuximabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)
Sak 042-2021	ID2019_105 Darolutamid (Nubeca) til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom
Sak 043-2021	ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Sak 044-2021	ID2020_047 Meksiletin (Namuscla) til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser
Sak 045-2021	ID2019_116 Esketamin (Spravato) ved behandlingsresistent depresjon
Sak 046-2021	ID2019_078 Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon
Sak 047-2021	ID2016_057 Voretigen neparvovec (Luxturna) til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet – Ny vurdering
Sak 048-2021	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder.
Sak 049-2021	Referat – og orienteringssaker A. Sak besluttet av fagdirektørene i RHF-ene B. Orienteringssak. <i>Initiativ om felles nordisk forhandling for legemiddelet Libmeldy til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arysulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn</i>
Sak 050-2021	Eventuelt

Oslo, 19. april 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør



Møtedato: 26.04.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 033- 2021 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. mars 2021

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 22. mars 2021 til godkjenning.

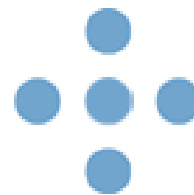
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. mars 2021 godkjennes.

Oslo, 19. april 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. mars 2021



Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2020/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 22.03.2021

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	22. mars 2021 klokka 09:15 – 10:45
Møtested:	Video/Skype

Tilstede

Navn:	
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Cecilie Daae	adm. direktør, Helse Nord RHF
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
<i>Observatører:</i>	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
<i>Sekretariatet:</i>	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder
Nina Cecilie Olkvam	kommunikasjonsrådgiver, Helse Sør-Øst RHF
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Björn Gustafsson	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Trygve Ottersen	områdedirektør, Folkehelseinstituttet (sak 021-2021)
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (sekretariat Bestillerforum)

Forfall

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

Sak 019-2021 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 020-2021 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 15. februar 2021

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 15. februar 2021 godkjennes.

Sak 021-2021 ID2018_056 Nedbrytbar beskytter SpaceOAR™ til bruk ved strålebehandling for prostatakreft

Beslutning:

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

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

1. Nedbrytbar beskytter SpaceOAR™ innføres ikke til bruk ved strålebehandling for prostatakreft.
2. Dokumentasjon på den kliniske effekten av SpaceOAR™ er svært usikker.

Sak 022-2021 ID2020_012 Kabotegravir-injeksjon (Vocabria) i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon (Rekambys) til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime

Beslutning:

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

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

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

1. Kabotegravir-injeksjon (Vocabria) i kombinasjon med rilpivirin-injeksjon (Rekambyl) innføres til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime og som er motivert for behandling, men som har utfordringer med daglig tablettbehandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Sak 023-2021 ID2018_131 Avatrombopag (Doptelet) til behandling av alvorlig trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi

Beslutning:

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

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

1. Avatrombopag (Doptelet) innføres til behandling av alvorlig trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

**Sak 024-2021 ID2019_091 og ID2020_023 Fibryga
(humanfibrinogen) til komplementær behandling ved
ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter
med ervervet hypofibrinogenemi samt behandling og
perioperativ profylakse av blødning hos pasienter
med medfødt hypo- eller afibrinogenemi**

Beslutning:

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

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

1. Fibryga innføres ikke som komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet hypofibrinogenemi, og ikke til behandling eller perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi.
2. Det vurderes ikke å være fordeler ved behandling med Fibryga som kan tilsi at dette legemiddelet kan ha en høyere pris enn andre behandlingsalternativer i klinisk bruk ved hypo- eller afibrinogenemi.

**Sak 025-2021 ID2018_057 Osimertinib (Tagrisso®) til behandling
av voksne pasienter med lokalavansert eller
metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv ikke-
småcellet lungekreft – ny vurdering**

Beslutning:

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

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

1. Osimertinib (Tagrisso®) innføres til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

**Sak 026-2021 ID2018_005 Osimertinib (Tagrisso) til
førstelinjebehandling av lokalavansert eller
metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet
lungekreft**

Beslutning:

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

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

1. Osimertinib (Tagrisso) innføres til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

**Sak 027-2021 ID2020_095 Fampridin (Fampyra) for bedring av
gang-funksjonen hos voksne pasienter med multippel
sklerose (MS) og problemer med å gå (EDSS 4-7)**

Beslutning:

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

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

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

Fampridin (Fampyra) har vært tilgjengelig etter søknad om individuell stønad via Helfo, og er blitt overført til spesialisthelsetjenesten.

1. Fampridin (Fampyra) kan brukes for bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter med multipel sklerose (MS) og problemer med å gå (EDSS 4-7).
2. Bruk av Fampridin (Fampyra) forutsetter særskilt oppfølging og følgende kriterier skal legges til grunn for forskrivningen:
 - Behandlingen skal initieres og følges opp av leger med erfaring fra behandling av MS.
 - Det skal kun forskrives mengde tilsvarende 2-4 ukers forbruk ved første forskrivning.
 - Før oppstart skal det gjennomføres relevant gangtest eller egenvurdering (MSWS-12). Respons skal måles etter 2-4 uker med tilsvarende tester. For å videreføre behandlingen skal pasienten etter 4 uker ha en forbedring på minst 20%.
 - Dersom det er tvil om effekten av Fampyra i forbindelse med MS-kontroller, bør prøveseponering med relevant gangtest eller egenvurdering (MSWS-12) gjennomføres.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Sak 028-2021 ID2020_094 Tetrahydrocannabinol /Cannabidiol, (Sativex) til behandling for symptomforbedring hos voksne pasienter med moderat til alvorlig spastisitet eller spasmer grunnet multipel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av disse under en initial prøvebehandling

Beslutning:

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

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

Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (Sativex) har vært tilgjengelig etter søknad om individuell stønad via Helfo, og er blitt overført til spesialisthelsetjenesten.

1. Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol (Sativex) kan brukes til behandling for symptomforbedring hos voksne pasienter med alvorlig spastisitet eller spasmer grunnet multippel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler, og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling.
2. Bruk av Sativex (THC/CBD) forutsetter særskilt oppfølging, og følgende kriterier skal legges til grunn for forskrivningen:
 - Behandling skal initieres og følges opp av lege med spesialisterfaring i behandling av MS-relatert spastisitet.
 - Baklofen tabletter skal ha vært prøvd i tilstrekkelig dose før behandling med THC/CBD initieres.
 - THC/CBD skal kun benyttes til pasienter som har funksjonssvikt på grunn av spastisitet, pasienter med smertefulle spasmer eller pasienter som plages med sedasjon på grunn av høy dose baklofen.
 - Det skal gjennomføres en initial prøvebehandling på 4 uker.
 - Det skal gjennomføres egevaluering (NRS - Numeric Rating Scale) før oppstart og etter 4 uker for å måle respons.
 - For å videreføre behandlingen skal pasienten etter 4 uker ha en respons tilsvarende minst 20 % reduksjon i spastisitetsrelaterte symptomer målt ved NRS.
 - Dersom det er tvil om effekten av THC/CBD i forbindelse med MS-kontroller, bør prøveseponering med egenvurdering av respons (NRS) gjennomføres.
3. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
4. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.05.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Sak 029-2021 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per

10. mars 2021 tas til orientering.

Sak 030-2021 Beslutningsforum for nye metoder – årsoppsummering 2020

Beslutning:

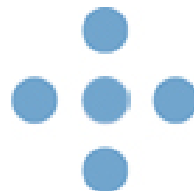
Beslutningsforum for nye metoder godkjenner *Årsoppsummering 2020*.

Sak 031-2021 Eventuelt

Beslutningsforum for nye metoder ber om en status i neste møte for saken om voretigene neparvovec (Luxturna) - Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet.

Godkjent av Cathrine M. Lofthus
i etterkant av møtet i
Beslutningsforum for nye metoder,
den 22. mars 2021

Cathrine M. Lofthus
Administrerende direktør
Helse Sør-Øst RHF



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 034 – 2021 ID2016_076 og ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2016_076 og ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer kan benyttes i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose ved sykehus som allerede utfører hjertekirurgi.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2016_076 og ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2016_076 og ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at kateterbasert implantasjon av aortaklaffer kan benyttes i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose ved sykehus som allerede utfører hjertekirurgi.

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

Bakgrunn

Bestillerforum ga 24.04.17 FHI i oppdrag å gjøre en fullstendig metodevurdering: *ID2016_076 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose og intermediær operativ risiko.*

FHI gjennomførte en fullstendig metodevurdering i tråd med bestillingen. Formålet med rapporten var å vurdere kostnadseffektivitet av TAVI for pasienter med alvorlig aortastenose og intermediær operativ risiko sammenlignet med åpen kirurgi (SAVR), samt å beregne budsjettmessige og organisatoriske konsekvenser av en eventuell innføring av tiltaket som rutinebehandling. Metodevurderingen ble gjennomført som en del av et samarbeidsprosjekt i regi av det Europeiske nettverket for metodevurdering (EUnetHTA), og ble publisert i desember 2018. Det ble utarbeidet en egen frittstående rapport som omhandler helseøkonomi og organisatoriske aspekter ved intervensjonen i norsk sammenheng.

Rapporten ble ferdigstilt og sendt de regionale helseforetakene til beslutning 17.06.2019, og skulle behandles i Beslutningsforum i august 2019. Saken ble i midlertid utsatt fordi FHI opplyste at nyere studier ga signaler om at også pasienter med lavere risiko kan ha effekt av metoden. Saken ble drøftet i Bestillerforums møte 26.08.2019, hvor følgende beslutning ble fattet: *Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om en oppdatert vurdering: ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.*

Folkehelseinstituttet har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling: *ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.*

Målet med metodevurderingen (ID2019_089) var å oppdatere og oppsummere eksisterende kunnskap om effekt og sikkerhet ved kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) for alle risikogrupper, samt å vurdere kostnadseffektiviteten og budsjettvirkningen av TAVI sammenlignet med åpen kirurgi for pasienter med alvorlig aortastenose og lav kirurgisk risiko. Denne informasjonen supplerer den helseøkonomiske vurderingen fra ID2016_076 om TAVI versus SAVR for pasienter med intermediær kirurgisk risiko.

For å løse ID2019_089 utarbeidet FHI en oversikt over systematiske oversikter som inkluderte de to nyeste randomiserte studiene om pasienter med lav kirurgisk risiko publisert i mai 2019. Det ble identifisert 15 systematiske oversikter (to på tvers av risikogrupper, 11 om lav risiko og to om intermediær og lav risiko; åtte randomiserte studier).

I den økonomiske evalueringen gjennomførte FHI en kostnadseffektivitetsanalyse (cost-utility analysis, CUA), der TAVI ble sammenlignet med åpen kirurgi for pasienter med alvorlig aortastenose og lav kirurgisk risiko.

Denne saken sammenfatter effekt og sikkerhetsdata fra den fullstendige metodevurderingen i ID2016_076, med oppdateringene fra ID2019_089.

Saken inneholder også helseøkonomiske vurdering for pasienter med alvorlig aortastenose og intermediær kirurgisk risiko fra ID2016_076 og for pasienter med alvorlig aortastenose og lav kirurgisk risiko fra ID2019_089.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen og behandling

Aortastenose er en kronisk, langsomt progredierende sykdom. Ved aortastenose er det fortykkelse, fibrosering og forkalkning av aortaklaffen, og blodstrømmen til resten av sirkulasjonen hemmes. Når åpningen i klaffen blir mindre, øker belastningen på hjertet som forsøker å opprettholde normal sirkulasjon. Den svekkede hjertefunksjonen er vanligvis progressiv, og fører til fortykkelse av veggen i hjertekammeret og hjertesvikt. Aortaklaffen kan også etter hvert utvikle insuffisiens. Klaffen lukkes da ikke tett, og blod vil renne tilbake til hjertekammeret. De vanligste symptomene på hjertesvikt er smerter i brystet og kortpustethet ved anstrengelse og hevelse i beina. Sykdommen kan over lengre tid ikke gi symptomer, men når symptomene blir omfattende er gjennomsnittlig levetid hos ubehandlede kort.

I en norsk studie ble forekomsten av aortastenose anslått til å være 0,2 % hos voksne i alderen 50 til 59 år, 1,3 % i alderen 60 til 69 år, og 9,8 % i alderen 80 til 89 år. Hjertesvikt på grunn av aortastenose er et økende helseproblem med økende alder, og dermed i et aldrende samfunn. Medisinsk behandling kan ikke helbrede pasienter med alvorlig aortastenose, men kan redusere symptomer hos pasienter som har utviklet hjertesvikt. Ved langtkommen sykdom er effekten av medisinsk behandling ofte begrenset.

Behandling av alvorlig aortastenose er først og fremst kirurgisk utskifting av aortaklaffen.

Standardbehandling for alvorlig symptomatisk aortastenose har tradisjonelt vært utskifting av aortaklaffen ved åpen hjertekirurgi (Surgical Aortic Valve Replacement, SAVR). Behandlingen foregår under full narkose og bruk av hjertelungemaskin. De kirurgiske prosedyrene kan gjennomføres på flere ulike måter, og er under stadig utvikling.

Ved kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI), erstattes aortaklaffen med en biologisk protese levert ved bruk av et kateter. Prosedyren kalles Transcatheter Aortic Valve Replacement (TAVR) eller Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI). TAVI er et alternativ til tradisjonell utskifting av hjerteklaffer ved åpen kirurgi.

To ulike konsepter er utviklet: En ballong-ekspanderbar klaffeprotese hvor den biologiske klaffen er montert i en metallstent. Protesen krympes over et ballongkateter og implanteres ved at ballongen inflateres når klaffen er i korrekt posisjon i forhold til den native klaffen. Det andre konseptet er en selvekspanderende klaff hvor klaffen er montert i en nitinol-stent som krympes i isvann og føres inn i en kateterhylse. Klaffen løses ut og ekspanderer når hylsen trekkes tilbake.

Forskjellen mellom TAVI og åpen hjertekirurgi ligger både i prosedyren og utformingen av implantatene. TAVI kan i utgangspunktet foregå ved lett bedøvelse uten bruk av hjertelungemaskin. Implantatene er ekspanderbare og settes inn i hjerteklaffen ved hjelp av et kateter. Det vanligste er at kateteret føres inn via lyskearterien, eller gjennom hjertespiessen og hjertekammer.

Alvorlighet og prognosetap

Ved vurdering av indikasjon for behandling av aortastenose tas hensyn til alder, symptomer, ekkokardiografiske undersøkelser, funksjonstester og tilleggssykdom. Kontraindikasjon for åpen kirurgi er høy operativ risiko grunnet medisinske og anatomiske årsaker. Betydelig forhøyet operativ risiko foreligger ved høy alder og tilleggssykdommer. Operativ risiko kartlegges ved hjelp av risikoalgoritmer og en tverrfaglig skjønnsmessig vurdering av hver enkelt pasient.

Absolutt prognosetap for pasienter med alvorlig aortastenose som mottar standardbehandling (åpen hjertekirurgi) er beregnet til 2.0 QALY for de med lav kirurgisk risiko og 3,6 QALY for de med intermediær kirurgisk risiko.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger ikke egne nasjonale retningslinjer for behandling av aortastenose i Norge, men retningslinjer fra European Society of Cardiology (ESC) er av det norske fagmiljøet anbefalt brukt også i Norge. Siste ESC retningslinjer er fra 2017, disse blir revidert i 2021. På bakgrunn av de siste studiene er det sannsynlig at ESC vil anbefale utvidet bruk av TAVI i forhold til hva som ble anbefalt i 2017.

Eksisterende retningslinjer fra ESC anbefaler åpen kirurgi som førstevalg ved lav operativ risiko, at TAVI vurderes av et tverrfaglig team for hver enkelt pasient ved intermediær operativ risiko, og at TAVI benyttes hos pasienter med høy operativ risiko.

TAVI har vært i bruk på norske sykehus i ett tiår. Inntil nylig var bruken begrenset til behandling av aortastenose hos pasienter som enten er uegnet for åpen klaffekirurgi eller har høy risiko for død eller komplikasjoner ved åpen kirurgi. Bruk av TAVI har vært begrenset på grunn av usikkerhet knyttet til risiko for bivirkninger. Bruken av TAVI er økende, og vurderes som et behandlingsalternativ også for pasienter med intermediær og lav operativ risiko.

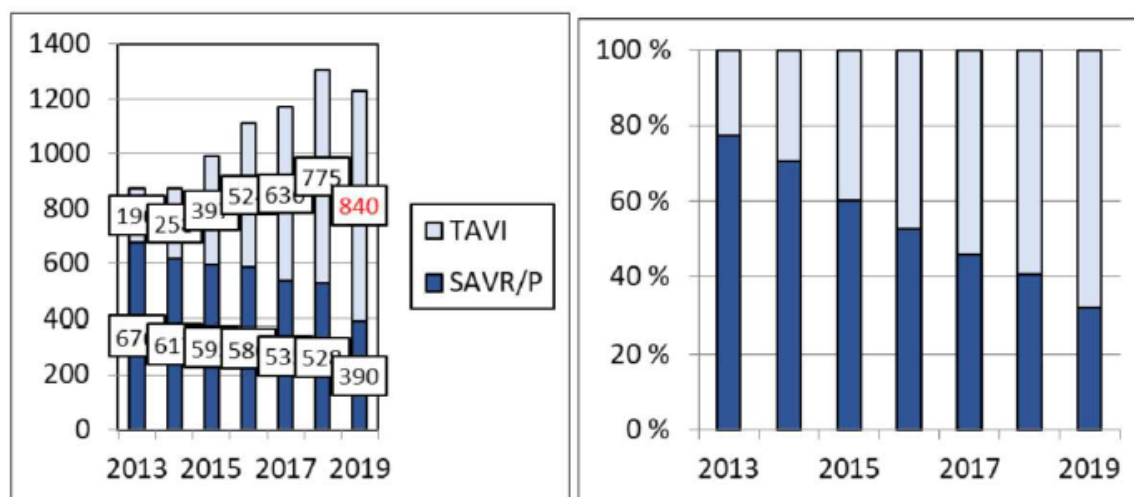


Figure 1 TAVI/SAVR performed in Norway expressed in absolute- (left) and relative numbers (right graph), Norwegian registry for cardiac surgery

Antall TAVI-prosedyrer øker og i 2019 ble det gjennomført 840 TAVI-prosedyrer av totalt 1230 aortaklaff utskiftninger eller implantasjoner, og TAVI utgjorde 68 % av prosedyrene. Den store økningen skyldes både at en større andel av de over 80 år får TAVI og en glidning i indikasjon til yngre og pasienter med lavere operativ risiko. I Norge har dødelighet ved hjerteklaffoperasjoner de siste 15 årene variert mellom 2 og 4 %. Ved forhøyet operativ risiko og tilleggssykdommer vil dødeligheten være betydelig høyere. Ofte er narkosen, operasjonstiden og intensivbehandlingen etter inngrepet kritisk for pasienter med forhøyet operativ risiko.

TAVI- prosedyrene gjøres i Norge per i dag bare på sykehus som utfører hjertekirurgi.

Effektdokumentasjon

Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI) sammenlignes i denne vurderingen med kirurgisk utskifting av aortaklaff (SAVR) for pasienter med alvorlig aortastenose på tvers av risikogrupper.

I vurdering av effekt inngår vurdering av risiko for død, bedring av symptomer, bedring i indikatorer for helserelatert livskvalitet, inngrepets suksessrate, klaffens hemodynamiske funksjon, varighet av opphold i intensivenhet, varighet av sykehusopphold, reinnleggelse på grunn av hjerteinfarkt, og behov for å sette inn permanent pacemaker.

Spørsmålet om effekt og sikkerhet er besvart basert på utfyllende systematisk litteratursøk. Sammenstilling av resultater ble gjort ved metaanalyser. Tilliten til effektestimatene ble vurdert ved hjelp av GRADE¹.

Av 78 referanser identifiserte FHI 15 systematiske oversikter som relevante, hvorav 2 på tvers av risikogrupper, 11 ved lav risiko og 2 ved intermedier og lav risiko. De systematiske oversiktene var basert på åtte randomiserte studier.

Det foreligger flere produsenter av implantater og utstyr til TAVI, og metoden er under kontinuerlig utvikling. Bruk av forskjellig implantater, utstyr og prosedyrer i studiene vil kunne påvirke resultatene.

I sin vurdering har FHI hovedsakelig brukt data fra den nyeste systematiske oversikten og metaanalysen av Zhang et al. I tillegg har FHI kort referert funnene fra den systematiske oversikten av Siontis et al.

¹ Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

Zhang et al identifiserte relevant litteratur frem til 06.04.2019. Åtte randomiserte studier ble indentifisert med totalt 7841 pasienter hvorav 4013 ble randomisert til TAVI og 3828 til SAVR. Pasientenes median alder var 80,6 år (fra 67,5 år - 90,4 år) og 59,4 % var menn.

I alle studiene ble det rapportert data etter 30 dager, syv studier rapporterte etter 1 år og seks studier rapporterte data etter 2 år. Median oppfølgingstid var 3,5 år, og 5 års data var tilgjengelig i tre studier.

Det er kontinuerlig utvikling av utstyret og prosedyrene. De to siste studiene var gjennomført med den nyeste generasjon TAVI, og omtrent 90 % av TAVI-prosedyrene ble utført som transfemoral implantasjon.

Zhang et al konkluderte med følgende:

- TAVI reduserer sannsynligvis totaldødelighet og risiko for alvorlig hjerneslag i inntil to år sammenlignet med SAVR.
- TAVI reduserer muligens forekomst av større blødninger, nyoppstått atrieflimmer og akutt nyreskade sammenlignet med SAVR
- TAVI øker sannsynligvis risiko for transitorisk iskemisk anfall, vaskulære komplikasjoner, permanent pacemakerimplantasjon, re-intervensjon og klaffelekkasje sammenlignet med SAVR
- TAVI gir muligens liten eller ingen forskjell i kardiovaskulær dødelighet, hjerteinfarkt og hjerneslag ved langvarig oppfølging sammenlignet med SAVR

Det henvises til metodevurderingen side 30 for mer detaljert oversikt over studiene og effektdata.

Tilgjengelig data i studiene var for 2 år, så langtidseffekten kan ikke fastslås utfra disse studiene, og forfatterne konkluderte med at det er behov for mer data for å bekrefte resultatene fra studiene og for å vurdere langtidseffektene

Den systematiske oversikten av Siontis et al inkluderte 7 av de samme studiene som i oversikten til Zhang et al. Det primære utfallet var død av alle årsaker i løpet av 2 år. Forfatterne konkluderte med at TAVI sammenlignet med SAVR for pasienter med alvorlig aortastenose viste reduksjon av hjerneslag og reduksjon i død av alle årsaker i inntil 2 år for både pasienter med lav, intermediær og høy kirurgisk risiko.

Effekt og sikkerhet - Oppsummering fra FHI

En oversikt over systematiske oversikter utført av FHI inkluderte 15 systematiske oversikter (to på tvers av risikogrupper, 11 om lav risiko og to om intermediær og lav risiko) basert på åtte randomiserte studier. Blant pasienter med alvorlig aortastenose, og uavhengig av underliggende kirurgisk risiko, konkluderte FHI:

- TAVI reduserer sannsynligvis totaldødelighet og risiko for alvorlig hjerneslag i inntil to år sammenlignet med SAVR
- TAVI reduserer muligens forekomst av større blødninger, nyoppstått atrieflimmer og akutt nyreskade sammenlignet med SAVR
- TAVI øker sannsynligvis risiko for transitorisk iskemisk anfall, vaskulære komplikasjoner, permanent pacemakerimplantasjon, re-intervensjon og klaffelekkasje sammenlignet med SAVR
- TAVI gir muligens en liten eller ingen forskjell i kardiovaskulær dødelighet, hjerteinfarkt og hjerneslag ved langvarig oppfølging sammenlignet med SAVR

Analysen er basert på ett års oppfølgingsdata fra PARTNER 3-studien. Langtidsdødelighet og

bivirkninger for TAVI og SAVR utover denne perioden er fortsatt uklare. Resultatene er følsomme for variasjoner i prosedyrekostnader

Helseøkonomi

Det ble utført en kostnadseffektivitetsanalyse (CUA) som sammenlignet TAVI med åpen kirurgi, hvor alle relevante kostnader og helserelaterte utfall knyttet til begge prosedyrene var tatt hensyn til. Kostnadene ble uttrykt i 2018 kroner, og helserelaterte effekter var uttrykt i kvalitetsjusterte leveår (QALYs). En Markov modell ble utviklet og analysert i TreeAge Pro ® 2018. Usikkerheten i modellparametere ble håndtert ved å utføre probabilistiske sensitivitets-analyser (PSA). Analysene ble utført ut fra helsetjenesteperspektivet. Både kostnader og effekter ble diskontert med en årlig diskonteringsrente på 4%.

Det foreligger to separate helseøkonomiske analyser som vurderer TAVI versus SAVR til behandling av alvorlig aortastenose blant pasienter med henholdsvis intermediær og lav kirurgisk risiko.

- Helseøkonomisk analyse med fokus på pasienter intermediær kirurgisk risiko, ID2016_076 «Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose og intermediær operativ risiko. Del 2 – Helseøkonomisk vurdering»
- Helseøkonomisk analyse med fokus på pasienter med lav kirurgisk risiko, publisert som del av metodevurderingen med ID2019_089 «Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI) versus kirurgisk utskifting av aortaklaffer for pasienter med alvorlig aortastenose med lav risiko og på tvers av risikogrupper: en metodevurdering»

Kostnadene til både SAVR og TAVI-prosedyrene ble beregnet ved hjelp av DRG-koder fra 2019 og 2020. DRG-kodene er noe endret fra 2019 og 2020, uten at dette har betydning for resultatene i analysen. Kostnader til utstyr er inkludert i prosedyretakstene med en gjennomsnittspris. Det er ikke nasjonale avtaler på hjerteklaffer og prisene varierer. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] Dette betyr at i hvor stor grad DRG-taksten

dekker de faktiske kostnadene er en usikkerhet i den helseøkonomiske analysen.

For SAVR-prosedyren er det to koder - en lav DRG-kode 104A-Operasjoner på hjerteklaff uten komorbiditet med takst 235 682 NOK, og en høy 104B - Operasjoner på flere hjerteklaffer eller én hjerteklaffoperasjon med komorbiditet, med takst 354 371 NOK. I analysen i ID2016_076 ble det brukt et anslag fra OUS på prosedyrekostnadene, disse lå i nærheten av prosedyrekode 104A. FHI erfarte at den faktiske kodingen i helseforetakene var en blanding av de to prosedyrekodene. I og med at anbefalingen for bruk av TAVI pr i dag er for pasienter med høy risiko er det naturlig at den høyeste taksten ofte benyttes. I basecase analysene i ID2019_086 brukte FHI derfor en kombinasjon av disse kodene 104A og 104B (294 500 NOK), som spiller praksis i helseforetakene bedre.

Resultater i ID2016_076

Kostnadseffektivitetsanalysen for pasienter med intermediær kirurgisk risiko indikerte at TAVI var marginalt mer effektiv (en gevinst på 0,09 kvalitetsjusterte leveår, QALYs) og mer kostbar (inkrementelle kostnader 76 000 kroner) enn åpen kirurgi (SAVR) i et 15-års perspektiv. Den inkrementelle kostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår (ICER) var ca. 800 000 NOK/QALY.

Resultater i ID2019_086

Resultatene fra basecase scenariet (kombinasjon av prosedyre 104A og 104B) viser at i et 15 års perspektiv er intervensjonskostnadene for SAVR beregnet til 428 000 NOK, mens det for TAVI er beregnet til 393 000 NOK. TAVI er altså 35 000 NOK billigere i et 15 års perspektiv. Samtidig er det beregnet et liten QALY effekt på 0,054 QALY. Med diss små forskjellene er TAVI og SAVR i praksis likeverdige behandlinger.

I scenario med bruk av den laveste DRG-koden 104A – *Operasjoner på hjerteklaff uten komorbiditet* med takst 235 682 NOK beregnet FHI en ICER på 436 400 NOK/QALY for bruk av TAVI sammenlignet med SAVR.

Scenariet med bruk av den høyeste DRG-koden 104B – *Operasjoner på flere hjerteklaffer eller en hjerteklaffoperasjon med komorbiditet*, med takst 354 371 NOK, viste at TAVI var både billigere (95 000 NOK) og mer effektiv enn SAVR. I dette scenariet anslår FHI at det er 80 % sannsynlig at TAVI er kostnadseffektivt sammenlignet med SAVR.

FHI sin oppsummering helseøkonomisk analyse

Det foreligger to separate helseøkonomiske analyser som vurderer TAVI versus SAVR til behandling av alvorlig aortastenose blant pasienter med henholdsvis intermediaær og lav kirurgisk risiko:

- Helseøkonomisk analyse med fokus på pasienter intermediaær kirurgisk risiko, ID2016_076 «Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose og intermediaær operativ risiko. Del 2 – Helseøkonomisk vurdering»
- Helseøkonomisk analyse med fokus på pasienter med lav kirurgisk risiko, publisert som del av metodevurderingen med ID2019_089 «Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI) versus kirurgisk utskifting av aortaklaffer for pasienter med alvorlig aortastenose med lav risiko og på tvers av risikogrupper: en metodevurdering»

Kostnadseffektivitetsanalysen for pasienter med intermediaær kirurgisk risiko indikerte at TAVI var marginalt mer effektiv (en gevinst på 0,09 kvalitetsjusterte leveår, QALYs) og mer kostbar (inkrementelle kostnader 76 000 kroner) enn åpen kirurgi (SAVR) i et 15-års perspektiv.

Til sammenligning indikerte analysen av lav kirurgisk risiko i et 15-års perspektivet at TAVI var mer effektiv (en gevinst på 0,05 kvalitetsjusterte leveår, QALYs), men noe mindre kostbar (besparelse på 35 000 NOK) enn SAVR. Begge analysene var følsomme for variasjoner i prosedyrekostnader.

TAVI ble funnet å være mer kostbar enn SAVR for pasienter med intermediaær kirurgisk risiko, men kostnadsbesparende blant pasienter med lav kirurgisk risiko. Årsaken til denne forskjellen ligger i at noen forutsetninger har endret seg i tiden som er gått mellom de to metodevurderingene:

- Effektestimatene i kostnadseffektivitetsanalysen av TAVI ved intermediaær kirurgisk risiko var basert på studien PARTNER 2A fra 2016. Etter at denne studien ble publisert er det ikke kommet ny evidens som gjelder kun denne risikogruppen, men i PARTNER2 brukte man Sapien XT systemer. I dagens norske praksis er Sapien XT i stor grad erstattet av nyere «next generation» Sapien S3i-enheter. Likeledes har sentra som bruker Medtronic enheter nå byttet fra den tidligste generasjonen enheter, CoreValve til de nyere Evolut R- og Evolut PRO-systemene. For disse nyere systemene finnes det ikke data fra randomiserte kontrollerte studier for pasienter med intermediaær risiko.
- Kostnadseffektivitetsanalysen av TAVI blant pasienter med lav kirurgisk risiko er basert på resultater fra PARTNER 3. I PARTNER 3 brukte man Sapien 3 systemer, utstyr som i

større grad tilsvarende utstyret som benyttes i norsk praksis i dag enn utstyret som ble brukt i PARTNER 2.

- Kostnadseffektivitetsanalysen av TAVI for pasienter med lav risiko (ID2019_089) bruker nye og oppdaterte kostnadsestimater (prosedyrekoder) som stemmer bedre overens med dagens situasjon i helseforetakene enn kostnadsestimatene som ble benyttet for pasienter med intermediær risiko (ID2016_076).

Gitt endrede forutsetninger bør det legges størst vekt på den nyeste kostnadseffektivitetsanalysen, det vil si at kostnadseffektivitetsanalysen for pasienter med lav kirurgisk risiko (ID2019_089) også bør gjøres gjeldende for beslutninger om innføring blant pasienter med intermediær kirurgisk risiko. Denne analysen viste som tidligere nevnt at TAVI var mer effektiv (en gevinst på 0,05 kvalitetsjusterte leveår, QALYs) og noe mindre kostbar (besparelse på 35 000 NOK) enn SAVR i et 15-års perspektiv, men at resultatene er følsomme for variasjoner i prosedyrekostnader. Med disse små forskjellene er TAVI og SAVR i praksis likeverdige behandlinger.

Analysen av budsjettmessige konsekvenser indikerte at innføring av TAVI for pasienter med lav risiko sannsynligvis vil være kostnadsnøytral på kort sikt. Kostnader ved kapasitetsutvidelse er ikke tatt med i analysene.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Folkehelseinstituttet

Åtte randomiserte studier viser at for pasienter med alvorlig aortastenose vil TAVI sammenlignet med SAVR sannsynligvis redusere totaldødelighet og risiko for alvorlig hjerneslag i inntil to år – dette gjelder uavhengig av kirurgisk risiko. Dokumentasjon av moderat kvalitet antyder at TAVI muligens gir en liten eller ingen forskjell i kardiovaskulær dødelighet, hjerteinfarkt og hjerneslag etter to år.

Bred vurdering av pasientens medisinske tilstand og forventet levealder er viktig i den kliniske beslutningen om TAVI versus SAVR for pasienter med lav kirurgisk risiko på grunn av usikkerheten om langtidseffektene.

Analysen av budsjettmessige konsekvenser indikerte at innføring av TAVI for pasienter med lav risiko sannsynligvis vil være kostnadsnøytral på kort sikt. Kostnader ved kapasitetsutvidelse er ikke tatt med i analysene.

Fagdirektørene anbefaler at kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) kan benyttes i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose ved sykehus som allerede utfører hjertekirurgi.

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport ID2016_076:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_076%20EUnetHTA_OTCA06-TAVI.pdf
4. Lenke til helseøkonomisk rapport ID2016_076:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_076%20TAVI_cost-effectiveness.pdf
5. Lenke til metodevurdering ID2019_089:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_089_%20Kateterbasert%20implantasjon%20av%20aortaklaffer%20\(TAVI\)%20Rapport.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_089_%20Kateterbasert%20implantasjon%20av%20aortaklaffer%20(TAVI)%20Rapport.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 05.01.2021

Sak til beslutning: ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI) versus kirurgisk utskifting av aortaklaffer for pasienter med alvorlig aortastenose med lav risiko og på tvers av risikogrupper

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI) versus kirurgisk utskifting av aortaklaffer for pasienter med alvorlig aortastenose med lav risiko og på tvers av risikogrupper.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 05.01.2021 klarert at metodevurderingen 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

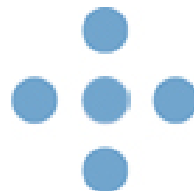
PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

ID2016_076 og ID2019_089 Kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVI/TAVR) i behandling av pasienter med alvorlig aortastenose. Vurdering på tvers av risikogrupper.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	06.10.2016
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF – ID2016_076	14.11.2016 – 24.04.2017
Eksterne fageksperter oppnevnt, arbeidet påbegynt	08.05.2017
Rapport ferdigstilt fra FHI	05.06.2019
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	06.06.2019
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	17.06.2019
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.08.2019 – Saken utsatt Ble da bestilt nytt oppdrag ID2019_089
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF ID 2019_089	26.08.2019 – 23.09.2019
Eksterne fageksperter oppnevnt, arbeidet påbegynt	14.01.2020
Rapport godkjent av fagdirektør FHI	28.12.2020
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	29.12.2020
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.01.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 035 – 2021 ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin ved PANS og PANDAS hos barn

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin ved PANS og PANDAS hos barn.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Intravenøs immunoglobulin innføres ikke til behandling av PANS og PANDAS hos barn.
2. Dokumentasjonsgrunnlaget for behandlingen er svært begrenset og av lav kvalitet.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin ved PANS og PANDAS hos barn.

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin ved PANS og PANDAS hos barn

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at intravenøs immunoglobulin ikke innføres til behandling av PANS og PANDAS hos barn.

Dokumentasjonsgrunnlaget for behandlingen er svært begrenset og av lav kvalitet.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har gjennomført en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling *ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin ved PANS og PANDAS hos barn*.

Kunnskapsgrunnlaget for FHI er en svensk metodevurdering som har undersøkt effekten av ulike behandlingsalternativer hos barn med symptomer på PANS/PANDAS. I den forenklete metodevurderingen oppsummerer FHI hva som foreligger av oppdatert dokumentasjon om effekt og sikkerhet av behandling med intravenøs immunoglobulin ved tilstandene PANS/PANDAS. Et litteratursøk gjennomført av FHI i juni 2020 ga ikke funn av nyere systematiske oversikter eller metodevurderinger.

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

Om PANS/PANDAS og behandling

PANS (Pediatric Acute onset Neuropsychiatric Syndrome) og PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorder Associated with Streptococcal infections) er kliniske diagnoser som baserer seg på en kombinasjon av både observerte og rapporterte symptomer. Tilstandene PANS og PANDAS varierer betydelig i alvorlighetsgrad, både mellom pasientene og over tid hos den enkelte pasient. Symptomene er ofte tvangstanker og -handlinger, angst, emosjonell ustabilitet, depresjon, irritabilitet og aggresjon. Tilstandene er ofte også forbundet med at barna presterer

dårligere på skolen, har sensoriske/motoriske problemer og søvnforstyrrelser. Alvorligere symptomer forekommer også, som for eksempel voldelige utbrudd, mord- og selvmordstanker og gestikulering, noe som kan være svært belastende for omgivelsene og omsorgspersoner. Hva utviklingen er på lang sikt vet man ikke, men spontan helbredelse har forekommet.

Begge syndromer mangler gode biomarkører og avgrensning fra andre velkjente tilstander og er fortsatt kontroversielle.

Pasientene får psykologisk og farmakologisk behandling. Her inngår betennelsesdempende, antibakteriell og immunmodulerende behandlinger, blant annet intravenøs immunoglobulin (IVIg).

Pasientgrunnlag i Norge

Det er usikkert hva prevalensen og insidensen er for PANS/PANDAS, og det er lite kunnskap om fordelingen mellom alvorlighetsgrader. Barnenevrologisk seksjon ved Rikshospitalet anslår at det kan dreie seg om ca. 10 pasienter i året som denne behandlingen kan være relevant for.

Behandling med intravenøs immunoglobulin

Bruken av immunmodulerende behandling, heriblant humant immunoglobulin (IVIg), ved disse tilstandene har vært gjenstand for diskusjon gjennom en årrekke.

Det er uklarheter både om dose og varighet av IVIg-behandlingen ved tilstandene. Ofte foreslås 1-2 g/kg langsom infusjon delt på 2 dager og gjentatt månedlig i 1-6 måneder. Det åpnes i noen veiledninger for bruk over lengre tid og at behandlingen kan gjentas ved tilbakefall. Behandling med IVIg kan gi bivirkninger og krever innleggelse. Ofte oppstår det forbigående bivirkninger i forbindelse med infusjonen, som oftest hodepine, kvalme og svimmelhet. Disse kan lindres (men ikke forhindres) ved å gi intravenøs væske, kvalmestillende og svake smertestillende.

Fra metodevurderingen

Kunnskapsgrunnlaget i den forenklete metodevurdering baserer seg på en svenske metodevurdering fra Västra Götalandsregionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset. Denne metodevurderingen bygger på 2 små randomiserte studier. FHI har vurdert den svenske rapporten til å være av moderat til høy metodisk kvalitet ved bruk av AMSTAR-2 sjekklisten for systematiske oversikter.

Den ene studien, Perlmutter *et al.*, er en amerikansk RCT fra 1999 som inkluderte 30 barn med en gjennomsnittsalder på ca. 9 år med PANDAS, hvorav 10 hadde fått immunoglobuliner, 10 plasmautskiftning og 10 placebo. Den andre studien, Williams *et al.*, er også en amerikansk RCT. Studien er fra 2016 og inkluderte 35 barn med PANS eller PANDAS med en gjennomsnittsalder på ca. 9 år, hvorav 17 hadde fått immunoglobuliner og 18 placebo. Det var bare Perlmutter *et al.* som rapporterte nivå av funksjon hos barna, i tillegg til endring i symptomer og komplikasjoner.

For begge studiene er det uklart hva som var gjort for å redusere risiko for systematiske skjevheter knyttet til seleksjon, behandling, deteksjon og rapportering. Ingen av studiene ga klare beskrivelser om hvordan bivirkninger og uønskede hendelser ble vurdert. I tillegg er det også en utfordring at PANS og PANDAS foreløpig bare er foreslåtte og ikke etablerte diagnoser. Videre har settet av kriterier knyttet til tilstandene endret seg gjennom årene og tilstandene viser stort spenn i alvorlighetsgrad.

Effekt av immunoglobuliner (IVIg) ved PANS/PANDAS

FHI har gjort en oppsummering av resultatene og vurdert tillit til utfallene ved hjelp av GRADE. Tabell 3 under viser resultatene fra studiene og GRADE-score.

Tabell 3. Oversikt over resultatene om effekt immunoglobuliner (IVIg) hos barn PANS/PANDAS – Summary of Findings (SoF) med GRADE vurdering

Utfall	RCT (antall)	Populasjon (n)	RR (95 % KI)	Absolutt effekt	GRADE
Helserelatert livskvalitet	0	-	-	-	-
Funksjons-nivå	1	PANDAS IVIg=9 Placebo=10	-	CGAS, gj.snitt (SD)* IVIg: 67,4 (12.1) vs 56.0 (9.7) (baseline) NS Placebo: 58.3 (10.5) vs 59,9 (11.4) (baseline) NS	Veldig liten ⊕○○○ ¹
Endring i symptomer	2	RCT1: PANDAS IVIg=9 Placebo=10 RCT 2: PANS/ PANDAS IVIg =17 Placebo=18	-	CY-BOCS, gj.snitt (SD) RCT 1*: IVIg:14,7 (10.8) vs 26.7 (5.9) (baseline) P<0.05 Placebo: 22.1 (13.1) vs 23.0 (13.6) (baseline) NS RCT 2: IVIg: 20,59 (10.12) vs 26.47 (5.14) (baseline) Placebo: 25.67 (8.65) vs 28.78 (3.98) (baseline) Forskjell mellom IVIg og placebo ikke stat. sign. P=0,44 etter 6 uker	Veldig liten ⊕○○○ ¹
Komplikasjoner	2	RCT 1: PANDAS IVIg=9 Placebo=10 RCT 2: PANS/ PANDAS IVIg =17 Placebo=18	-	Kvalme/oppkast RCT 1: n=5 vs n=0 RCT 2: n=4 vs n=1 Hodepine: RCT 1: n=3 (mild/moderat) vs n=1 (mild) RCT 2: n=8 vs n=3 Feber (RCT 1): n=4 vs n=0 Allergisk reaksjon (RCT 2): ett tilfelle i intervensjonsgruppen	Liten ⊕⊕○○ ^{2,3}

CGAS = Children's Global Assessment Scale (skala 1-100, hvor høy skår indikerer bedre funksjon), CY-BOCS = Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (skala 0-40, hvor høyere skår indikerer flere symptomer), NS=not significant (P-verdi ikke angitt i publikasjonen), RCT = randomised controlled trial, SD = standard avvik, Stat. sign = statistisk signifikant

* Ingen sammenligning gjort mellom gruppene.

¹ Nedgradert tre trinn på grunn av risiko for systematiske skjevheter i studien(e) (usikkert om gruppene kan sammenlignes, deltakere ikke blindet grunnet uønskede reaksjoner), usikker overførbarhet (indirectness) fordi bare PANDAS pasienter rekruttert før tilstanden var publisert/kjent and unøyaktighet (imprecision).

² Nedgradert to trinn på grunn av risiko for systematiske skjevheter i studien(e) og unøyaktighet (imprecision).

³ For komplikasjoner vurderte forfatterne av den svenske metodevurderingen å ha middels tillit til estimatene (6), men etter gjennomgang av resultatene fra primærstudiene mener vi at disse har såpass store begrensninger knyttet til risiko for systematiske skjevheter og andre svakheter, at det må tas i betraktning i graderingen. Vi har derfor nedgradert til liten tillit.

FHI sin vurdering

Effekt og sikkerhet

Dokumentasjonsgrunnlaget er vurdert til å være av såpass lav kvalitet at det ikke kan trekkes noen endelige konklusjoner om mulig effekt av IVIg hos barn med PANS/PANDAS. Det er heller ikke gjort noen sammenligninger mellom IVIg og andre behandlingsalternativer ved PANS/PANDAS, det er ingen studier som har sammenlignet ulike doseringer eller ulike behandlingstider med IVIg og det er ikke mulig å si noe om eventuelle langsiktige effekter basert på det som foreligger av dokumentasjon.

Sammenlagt indikerer resultatene fra de to RCTene at forekomsten av bivirkninger er som forventet hos pasientgruppen. Liten tillit til estimatene generelt, skyldes at studiene er få og små og med usikkerheter knyttet til risiko for systematiske skjevheter, unøyaktighet og mangel på overførbarhet av resultatene. Johnson *et al.* påpeker også at det er en svakhet at studiene ikke har

rapportert om helserelatert livskvalitet. Dette kunne nemlig ha sagt noe om nettoeffekt av IVIg-behandling, det vil si balansen mellom nytte og risiko ved behandlingen.

Funnene i denne forenklete metodevurderingen samsvarer med tidligere funn og konklusjoner så langt. En tidligere systematisk oversikt fra 2017 konkluderte også med at studiene hadde risiko for skjevheter og begrensninger, som gjorde at man ikke kunne trekke noen endelige konklusjoner.

Det kan dog vært verdt å nevne at Sigrå og medarbeidere valgte også å inkludere observasjonsstudier i sin oppsummering, hvorav en studie hadde benyttet en internettbasert spørreundersøkelse (besvart enten av pasienten selv eller av omsorgspersonene) for å følge pasienter med PANS behandlet blant annet med IVIg. I denne studien hadde 206 pasienter fått IVIg-behandling, hvorav 49 % rapporterte at behandlingen var "veldig effektiv", 25 % "noe effektiv" og 11 % "ikke særlig effektiv". En nyere svensk observasjonsstudie med 53 pasienter med bekreftet eller antatt PANS/PANDAS har vist til bedre utfall og høyere pasienttilfredshet ved behandling med antibiotika og IVIg sammenlignet med andre behandlinger, som for eksempel kognitiv adferdsterapi og selektive serotoninreopptakshemmere, men det er usikkerhet knyttet til resultatene.

Forfatterne av den svenske metodevurderingen understreker at resultatene fra oppsummeringen er i tråd med retningslinjene fra Socialstyrelsen i Sverige, som anbefaler at behandling av PANS/PANDAS utelukkende burde gjennomføres i forskningssammenheng, fordi det foreløpig foreligger så begrenset med vitenskapelig dokumentasjon.

Barnenevrologisk Seksjon ved Rikshospitalet er i ferd med å utarbeide kliniske retningslinjer for utredning og behandling av tilstandene PANS og PANDAS. Det er opprettet en nordisk samarbeidsgruppe (N-PIG), da området er preget av stor usikkerhet, diskusjon og oppmerksomhet i offentligheten. I dette samarbeidet deltar Sverige, Danmark, Norge og Storbritannia. Bestillingen av denne metodevurderingen er et ledd i dette arbeidet.

Kostnader

Johnson og medarbeidere opplyser at kostnadene knyttet til IVIg-behandling er relativt høye, men at disse vil variere betydelig avhengig av dose og vekt. Ettersom ingen av de humane immunglobulinpreparatene på markedet har godkjent indikasjon med tilhørende dosering for behandling av PANS/PANDAS, og den dosen som benyttes i studiene er utenfor anbefalt dose i preparatomtalen for godkjente indikasjoner, er det vanskelig å vurdere hvor store kostnader som vil tilkomme ved en eventuell innføring av IVIg-behandling i norsk klinisk praksis.

Infusjoner krever innleggelse i 1-2 dager avhengig av om det oppstår bivirkninger, og dette vil kreve ressurser fra helsetjenesten. Imidlertid understreker Barnenevrologisk seksjon ved Rikshospitalet at det vil være stort gagn for både helsetjenesten, og samfunnet som helhet, hvis behandlingen kan helbrede eller betydelig bedre tilstanden til barna.

Etiske implikasjoner

Johnson og medforfattere antyder at "nytte-risiko"-balansen muligens kan betraktes som negativ, fordi dokumentasjonsgrunnlaget for nytte av behandlingen er vurdert til å være svakere enn dokumentasjonsgrunnlaget knyttet til uønskede hendelser og komplikasjoner. Dette kan utfordre det etiske prinsippet om at ikke å påføre skade skal veie tyngre enn den mulige nytten for pasienten. Imidlertid er det viktig å ta i betraktning at PANS/PANDAS tilstandene kan være svært alvorlige og at mange av symptomene kan være svært skadelige og krevende, ikke bare for barna, men også for foreldrene og omgivelsene.

Forfatterne konkluderer med at det etisk mest akseptable er foreløpig å tilby behandling innen rammen av forskning. Det trengs nemlig flere og bedre studier med adekvat design for å få avklart hva effekten av IVIg hos PANS/PANDAS-pasientene er. Imidlertid trengs det også å få avklart mer

rundt selve tilstandene og få definert populasjonen bedre for å kunne etablere gode mål og metoder i vurderingen av mulige behandlingseffekter.

Metodevurderingen av Johnson og medarbeidere har identifisert behovet for studier med adekvat design og statistisk styrke for å kunne vurdere effekt av behandling av pasienter med PANS/PANDAS-tilstander. Det er dessuten behov for validering av de diagnostiske kriteriene for tilstandene og at man identifiserer biomarkører. Den svenske metodevurderingen påpeker at det er problematisk at de inkluderte studiene har vurdert endringer i symptomer som utfallsmål på så mange forskjellige måter. De har benyttet forskjellige skalaer og verktøy som måler ulike aspekter ved tilstandene PANS/PANDAS. Hvis/når diagnosen PANS/PANDAS blir etablert, burde diagnosen knyttes til definerte utfallsmål, som er relatert til hoved-symptomene ved tilstandene.

FHI sin konklusjon

Det er ikke mulig utfra foreliggende dokumentasjon å si noe om effekten av behandling med intravenøs immunoglobulin knyttet til helserelatert livskvalitet hos barn med PANS/PANDAS-tilstander, da ingen studier har vurdert dette utfallet.

Det er usikkert om behandling med intravenøs immunoglobulin forbedrer funksjonsnivå eller symptomer hos barn med PANS/ PANDAS-tilstander (veldig liten tillit til resultatene, GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Hos barn med PANS/PANDAS-tilstander kan det oppstå bivirkninger og uønskede hendelser som angitt av produsentene av immunoglobulinproduktene (liten tillit til resultatene, GRADE ⊕⊕⊕⊕).

Kunnskapsgrunnlaget for effekt av intravenøs immunoglobulin ved tilstandene PANS/PANDAS hos barn består bare av to små RCTer. Ny forskning vil derfor kunne endre både konklusjoner og tilliten til resultatene.

Kostnadene knyttet til IVIg-behandling vil variere betydelig avhengig av dose og vekt. For å kunne gjennomføre en helseøkonomisk analyse som kan svare på prioriteringskriteriene for alvorlighet og for ressursbruk trenges bedre informasjon om sykdomsforløp, nåværende standard behandling og effekt av denne, samt livskvalitetsvekter.

Vurdering fra fagdirektørene

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

PANS /PANDAS er tilstander beskrevet hos barn som plutselig får alvorlige tvangssymptomer og/eller reduserer sitt matinntak i kombinasjon med flere andre nevropsykiatriske symptomer uten at det foreligger noe medisinsk eller nevrologisk forklaring. Tilstandene PANS og PANDAS varierer betydelig i alvorlighetsgrad, både mellom pasientene og over tid hos den enkelte pasient.

Kunnskapsgrunnlaget for effekt av ulike behandlingsalternativer hos barn med symptomer på PANS/PANDAS er to små randomiserte kontrollerte studier som har sett på effekten av intravenøs immunoglobulin hos disse pasientene. Dokumentasjonsgrunnlaget er vurdert til å være av lav kvalitet og det er ikke mulig å trekke konklusjoner om mulig effekt av IVIg hos barn med PANS/PANDAS.

Fagdirektørene anbefaler at intravenøs immunoglobulin ikke innføres til behandling av PANS og PANDAS hos barn.

Dokumentasjonsgrunnlaget for behandlingen er svært begrenset og av lav kvalitet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Forslag om metodevurdering [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_020_Intraven%C3%B8s%20immunglobulin%20\(IVIg\)%20\(Forslag\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2020_020_Intraven%C3%B8s%20immunglobulin%20(IVIg)%20(Forslag).pdf)
4. Innspill fra pasientforening <https://nyemetoder.no/Documents/Innspillsskjema/Sak%20085-20.%20Innspill%20SANE%20Pasientforening.pdf>
5. Lenke til rapport https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_020%20Behandling%20med%20intraven%C3%B8s%20immunoglobulin%20ved%20PANS%20PANDAS-tilstandene%20hos%20barn_kun%20offentlig%20versjon.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 09.03.2021

Sak til beslutning: ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin -behandling ved PANS og PANDAS hos barn

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin -behandling ved PANS og PANDAS hos barn

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.03.2021 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

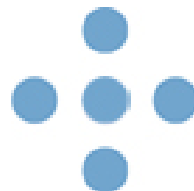
Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2020_020 Intravenøs immunoglobulin ved PANS og PANDAS hos barn

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.03.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25.05.2020
Metodevurdering påbegynt hos FHI	25.05.2020
Første utkast (notat) sendt til SLV for fagfellevurdering og spesifikke innspill	02.02.2021
Andre utkast (forenklet metodevurdering) sendt til SLV for gjennomgang og godkjenning	18.02.2021
Metodevurdering ferdigstilt hos FHI	02.03.2021
Metodevurdering mottatt av sekretariatet	03.03.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	08.03.2022 – 09.03.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 036 – 2021 ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingementsyndrom i skulder - revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingementsyndrom i skulder - revurdering.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Akromionreseksjon skal ikke tilbys som førstevalgsbehandling for impingementsyndrom.
2. Det er ikke vist at det er fordeler med akromionreseksjon framfor konservativ behandling av impingementsyndrom.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingementsyndrom i skulder - revurdering.

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingementsyndrom i skulder - revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at akromionreseksjon ikke skal tilbys som førstevalgsbehandling for impingementsyndrom.

Det er ikke vist at det er fordeler med akromionreseksjon framfor konservativ behandling av impingementsyndrom.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingementsyndrom i skulder – revurdering.

FHI har med utgangspunkt i en nylig publisert (2019) metodevurdering fra Sverige, gjort en vurdering av akromionreseksjon ved impingementsyndrom i skulder sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling. Vurderingen inkluderer også en kostnadsanalyse og en forenklet budsjettkonsekvensanalyse for å belyse potensielle kostnadsbesparelser på nasjonalt nivå og for hvert RHF.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen og behandlingen

Skuldersmerter er svært utbredt i den voksne befolkningen. I en norsk undersøkelse gjennomført i 2004 oppga 55 % av deltakerne å ha vært plaget med skuldersmerter det siste året.

Diagnostisering av skuldersmerter kan være vanskelig og underliggende årsak er ofte ukjent. Det kan være ulike årsaker til at smertene oppstår og at de vedvarer.

Impingementsyndrom betegner en tilstand med smerter i skulder, spesielt når armen heves over hodet, og som gjerne medfører søvnproblemer. Smertene kan skyldes irritert og betent vev i rommet mellom benstrukturen akromion og skulderleddet. I dette rommet ligger blant annet senene til musklene *supraspinatus* og *biceps* og en slimpose (*bursa*), som beskytter senene mot slitasje. Lignende smerter kan oppstå dersom muskelsenene ryker delvis eller helt, ved skade på strukturer i selve skulderleddet og ved forkalkninger på andre omliggende strukturer.

Impingementsyndrom i skulder er en tilstand som behandles både kirurgisk og konservativt i Norge. Kirurgisk behandling gjennomføres i dag ved hjelp av kikkhullskirurgi og innebærer å skrape vekk noen millimeter beinvev på undersiden av akromion, samt å fjerne eventuelt irritert eller betent bursa for å gi bedre plass til senene. Pasienten bør ha forsøkt konservativ behandling uten ønsket resultat før kirurgi blir anbefalt. Konservativ behandling innebærer som regel smertelindring med paracetamol eller NSAIDS, øvelser i regi av fysioterapeut, og/eller steroidinjeksjoner ved sterke smerter.

Bruk i Norge dag

I Norge er det stor geografisk variasjon i bruken av kirurgi ved impingementsyndrom mellom opptaksområder. Totalt antall årlige inngrep i Norge har gått ned siden 2013, men fagmiljøene virker ikke å være enige om indikasjonene for kirurgisk behandling av impingementsyndrom i skulder.

Metode

Det ble i 2019 publisert en [svensk metodevurdering](#) som vurderte effekten av akromionreseksjon i behandling av impingementsyndrom i skulder sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling. Den svenske metodevurderingen baseres på fire randomiserte studier med totalt 746 deltakere rekruttert mellom 1996 og 2015, og seks systematiske oversikter publisert fra 2009 til 2019. Den svenske metodevurderingen konkluderte med at akromionreseksjon ikke har klinisk relevant fordel sammenlignet med ikke-kirurgisk behandling når det gjelder smerte, funksjon og helse relatert livskvalitet hos voksne med impingementsyndrom uten annen strukturell patologi i skulderen, og at tilliten til effektestimaterne var lav. Oversikt over resultatene fra den svenske metodevurderingen finnes i vedlegg 4 til metodevurderingen.

FHI benyttet de samme inklusjonskriteriene (populasjon, intervensjon, sammenligning og utfall) som i den svenske metodevurderingen og inkluderte de 4 randomiserte studiene fra den svenske metodevurderingen i sin metodevurdering. Kliniske eksperter som FHI har konsultert, har vurdert at inklusjonskriteriene og studiene er relevante for norske forhold. Tabell 1 på neste side gir en oversikt over de inkluderte studiene.

De inkluderte studiene var utført i Finland (n=2), Danmark (n=1) og Storbritannia (n=1). Studiene inkluderte mellom 84 og 313 deltakere. For å bli inkludert i studiene måtte deltakerne ha hatt skuldersmerter i minst 3 måneder. Deltakerne måtte også ha prøvd fysioterapi og/eller steroidinjeksjon uten ønsket resultat, og diagnostiske kriterier for impingementsyndrom måtte oppfylles. Alle studiene undersøkte smerte og funksjon, og tre av fire studier undersøkte helse relatert livskvalitet. Måletidspunktene i studiene varierte fra 3 måneder til 2 år.

Det primære endepunktet var satt til 12 måneder, men det ble også hentet ut data ved 6 og 24 måneder. Dette er det samme primære endepunktet som i en Cochrane-rapport fra 2019, og det samme tidspunktet som er brukt i den helseøkonomiske vurderingen. Ifølge de kliniske ekspertene som ble konsultert av FHI, er ett års oppfølgingstid tilstrekkelig for å vurdere effekten av akromionreseksjon, men det kan også være interessant å vite resultater ved lengre oppfølgingstid.

Tabell 1. Inkluderte studier

Studie Land	Utfall 1. Primær 2. Sekundær	Måletids- punkt	Antall deltakere		
			Kirurgi	Pla- cebo- kirurgi	Ingen/konserva- tiv behandling
Beard 2018 (15) Storbritan- nia	1. Funksjon 2. Pasientopplevd funk- sjon, smerte, helserelatert livskvalitet	6 og 12 mnd	106	103	104 (ingen be- handling)
Paavola 2018 (16) Finland	1. Smerte i beve- gelse/hvile 2. Funksjon, helserelatert livskvalitet	3, 6, 12 og 24 mnd	70	70	70 (konservativ)
Ketola 2009 (17) Finland	1. Smerte 2. Funksjon, arbeidsevne, øvrige selvrapporterte smertemål	3, 6, 12 og 24 mnd	70	-	70 (konservativ)
Haahr 2005 (18) Danmark	1. Selvpoplevd funksjon og smerte	3, 6 og 12 mnd	41	-	43 (konservativ)

Effektdokumentasjon

FHI sammenstilte studiene med effektdata for smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet for sammenligningene akromionreseksjon og konservativ behandling, og akromionreseksjon og placebo-kirurgi, ved 6, 12 og 24 måneder. Studiene benyttet ulike skalaer for vurdering av smerte, og FHI benyttet derfor standardisert gjennomsnittsforskjell ved sammenstilling av data fra disse studiene.

FHI fant at det ikke var forskjell i smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet mellom akromionreseksjon og konservativ behandling ved primærendepunktet på ett år. FHI har middels til lav tillit til resultatene (tabell 2). FHI fant heller ingen forskjell i effekt mellom akromionreseksjon og placebo-kirurgi ved primærendepunktet på ett år for smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet. FHI har høy tillit til resultatene for smerte og helserelatert livskvalitet og middels tillit til resultatene for funksjon (tabell 2).

Resultatene etter 6 og 24 måneder viste ingen klinisk relevant forskjell i smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet, verken for akromionreseksjon sammenlignet med konservativ behandling eller for akromionreseksjon sammenlignet med placebo-kirurgi.

Én studie har også publisert fem års oppfølgingsdata der forfatterne ikke fant klinisk relevant forskjell mellom akromionreseksjon og konservativ behandling eller placebo-kirurgi for smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet.

FHI har brukt GRADE for å vurdere tilliten til resultatene ved ett års oppfølging. Tabell 2 under viser vurderingene.

Tabell 2. Resultater fra FHI's GRADE-vurdering av effektestimaterne i metaanalysen

Utfall	Antatt absolutt effekt (95 % KI)		Antall deltakere (studier)	Vurdering av tillit (GRADE)
	Risiko ved konservativ behandling	Risiko ved akromionreseksjon		
Smerte, 1 år	N/A	SMD 0,28 lavere (0,57 lavere til 0,01 høyere)	338 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ ¹ MIDDELS
Funksjon, 1 år	N/A	SMD 0,16 høyere (0,50 lavere til 0,81 høyere)	218 (3 RCT)	⊕⊕○○ ^{1,2} LAV
Helserelatert livskvalitet, 1 år	0,91	MD 0 (0,02 lavere til 0,02 høyere)	120 (1 RCT)	⊕⊕○○ ^{1,3} LAV
	Risiko ved placebo	Risiko ved akromionreseksjon		
Smerte, 1 år	N/A	SMD 0,10 lavere (0,33 lavere til 0,13 høyere)	284 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY
Funksjon, 1 år	N/A	SMD 1,30 høyere (4,52 lavere til 7,12 høyere)	158 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ ³ MIDDELS
Helserelatert livskvalitet, 1 år	N/A	SMD 0,09 lavere (0,39 lavere til 0,20 høyere)	285 (2 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HØY
¹ Nedgradering (-1) for systematiske skjevheter, ² Nedgradering (-1) for stor statistisk heterogenitet, ³ Nedgradering (-1) for få deltakere				
SMD=standardisert gjennomsnittsforskjell, MD=gjennomsnittsforskjell, N/A=ikke mulig å beregne				
Høy tillit= Vi har stor tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Middels tillit= Vi har middels tillit til effektestimater. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig. Lav tillit= Vi har begrenset tillit til effektestimater. Den sanne effekten kan være vesentlig ulik effektestimater. Svært lav tillit= Vi har svært liten tillit til at effektestimater ligger nær den sanne effekten. Den sanne effekten er sannsynligvis vesentlig ulik effektestimater.				

Komplikasjoner

Risikoen for alvorlige komplikasjoner ved akromionreseksjon er veldig lav. Ifølge fagekspertene er infeksjon og reoperasjon en svært sjelden komplikasjon ved kirurgi (under 1 %). «Frozen shoulder» kan være en sjelden komplikasjon ved både kirurgisk og ikke-kirurgiske behandling. I en randomisert studie fra Storbritannia er risiko for «frozen shoulder» angitt i underkant av 2 % uavhengig av om pasientene ble operert eller ikke.

Helseøkonomi

Analysen er gjort for typiske pasienter med impingementsyndrom. Det betyr pasienter som har ukompliserte tilfeller uten kjent komorbiditet og behov for behandling for subakromiale smerter. Tidsperspektivet for analysen er ett år og analysen er gjennomført fra et helsetjeneste-perspektiv i tråd med føringene i prioriteringsmeldingen. Kostnader knyttet til legebesøk (legekontor og poliklinikk), diagnostiske tjenester, fysioterapi, steroidinjeksjon og akromionreseksjon er inkludert i analysen.

Se metodevurderingen side 24 for detaljer og vurderinger.

Kostnader

Akromionreseksjon utføres hovedsakelig som dagkirurgi. FHI har beregnet gjennomsnittlige kostnader ved akromionreseksjon til omtrent 37 250 NOK, hvorav 24 920 NOK er refusjon i DRG-systemet. Konservativ behandling med fysioterapi koster rundt 13 620 NOK og behandling med injeksjon og fysioterapi koster cirka 13 160 NOK. Akromionreseksjon er det dyreste behandlingsalternativet, hovedsakelig på grunn av kostnaden ved selve operasjonen.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensanalysen ble oppdatert 16. april 2021 for dette notatet på grunn av avvik mellom oppgitt definisjon og ratetall presentert i rapporten fra Helse Midt-Norge RHF i revurderingsrapporten publisert i 2019 (4) (ratetallene var basert på en bredere definisjon av akromionreseksjon). De to kildene ble brukt som grunnlag for analysen i metodevurderingen. Teksten under er oppdatert basert på nye tall fra NPR rapportert av Helse Midt-Norge RHF (14.04.2021) og samsvarer derfor ikke med metodevurderingsrapporten som ble publisert 1. mars 2021. Rapporten blir revidert med nye tall og vil snart bli republisert.

Pasientgrunnlaget for beregning av budsjettkonsekvenser er basert på antall akromionreseksjoner rapportert fra Norsk pasientregister (NPR) i en periode fra 2016 til 2019. Ifølge dataene i Norge ble det i 2016 utført 2 739 inngrep og 1 235 inngrep i 2019. Det tilsier en årlig reduksjon i snitt på cirka 18 %.

På grunn av stor geografisk variasjon har FHI beregnet konsekvenser for hvert RHF separat for to eller tre scenarioer. I analysene har FHI valgt å bruke antall akromionreseksjoner fra 2019 som utgangspunkt på grunn av at i 2020 var det betydelig nedgang av de fleste elektive inngrep grunnet koronapandemien. I tillegg er det i scenarioene antatt at de pasientene som ikke får kirurgisk behandling blir behandlet. For beregning av kostnader for konservativ behandling har FHI antatt en fordeling mellom de som får fysioterapi og de som får injeksjon i tillegg til fysioterapi på henholdsvis 60 % og 40 %.

I alle scenarioene har FHI gått ut fra at det for noen pasienter fremdeles vil være nødvendig med kirurgi og dermed vil det ikke bli null, men stabilisere seg etter hvert. Det er imidlertid utfordrende å anslå hva som er et «optimalt» nivå av antall akromionreseksjoner i fremtiden. Derfor har FHI gjort noen antakelser i sine analyser. FHIs budsjettkonsekvensanalyse er ment å belyse potensielle besparelser over fem år. Pasientgrunnlag er vist i tabell 3.

Scenario 1 viser konsekvenser i en situasjon hvor FHI antar at de fleste sykehusene allerede har endret praksis og antall akromionreseksjoner har stabilisert seg på samme nivå som i 2019.

Tallene fra NPR tyder på at i de senere årene har det allerede vært betydelig nedgang i antall inngrep. Statistikken viser at Helse Sør-Øst hadde særlig stor reduksjon i antall inngrep og i 2019 var antallet 13 inngrep per 100 000 innbyggere. I scenario 3, presenterte FHI den største reduksjonen på cirka 18 % årlig. Denne reduksjonen er basert på trenden fra 2016 til 2019. FHI har antatt at trenden fortsetter de neste fem år for de RHF-ene som har høyere antall inngrep per innbyggere enn Helse Sør-Øst. I siste år (år fem) i analysen kommer de tre andre RHF-ene ned på omtrent nivået til Helse Sør-Øst i 2019. Scenario 3 er ikke beregnet for Helse Sør-Øst.

Scenario 2 viser en situasjon mellom de to scenarioene (scenario 1 med ingen reduksjon og scenario 3 med mest reduksjon) der reduksjonen er antatt 9 % årlig. Selv om Helse Sør-Øst har hatt en stor reduksjon, er det fortsatt variasjon mellom områder innen RHF-et. Dermed er det i scenario 2 også estimert potensiell reduksjon for Helse Sør-Øst. Dette gjelder spesielt for de områdene som fortsatt har et høyt antall inngrep. FHI antok videre at for Helse Sør-Øst stabiliserer antall inngrep seg etter tre år.

Tabell 3. Anslag på antall akromionreseksjoner ved RHF-ene i tre ulike scenarioer

		2019*	2021	2022	2023	2024	2025	Reduksjon årlig	Per 100 000 innbygger i år 2025**
Helse Nord	Scenario 1	167	167	167	167	167	167	0 %	34
	Scenario 2	167	152	138	126	115	104	9 %	21
	Scenario 3	167	137	112	92	76	62	18 %	12
Helse Norge	Scenario 1	297	297	297	297	297	297	0 %	39
	Scenario 2	297	270	246	224	204	170	9 %	22
	Scenario 3	297	244	200	164	134	110	18 %	14
Helse Vest	Scenario 1	369	369	369	369	369	369	0 %	32
	Scenario 2	369	336	306	278	253	230	9 %	20
	Scenario 3	369	303	248	203	167	137	18 %	12
Helse Sør-Øst	Scenario 1	402	402	402	402	402	402	0 %	13
	Scenario 2	402	366	333	303	303	303	9 %	10

*2020 er ikke med fordi FHI har valgt å bruke antall akromionreseksjoner fra 2019 som utgangspunkt på grunn av i 2020 var det betydelig nedgang av de fleste elektive inngrep grunnet koronapandemien.

**Med befolkningsvekst

Budsjettkonsekvenser

På nasjonalt nivå ved eventuell utfasing av akromionreseksjon for ukompliserte pasienter anslår FHI en mulig nasjonal besparelse på mellom 24,1 mill. NOK og 51,9 mill. NOK.

Potensielle kostnadsbesparelser per helseregion er avhengig av reduksjon i antall inngrep og er estimert som et område mellom minst og størst besparelse. Dette vil være for Helse Nord mellom 4,8 og 8,5 mill. NOK, Helse Midt-Norge mellom 8,8 og 15,1 mill. NOK, Helse Vest mellom 10,5 og 18,7 mill. NOK og Helse Sør-Øst mellom 0 og 9,6 mill. NOK.

FHI sin vurdering

FHI inkluderte fire randomiserte studier, identifisert i en svensk metodevurdering fra 2019, for vurdering av akromionreseksjon sammenlignet med konservativ behandling eller placebo-kirurgi på smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet. Ingen nye randomiserte studier ble identifisert fra januar 2018 til november 2020 i FHI sine oppdateringssøk.

Sammenligningen mellom akromionreseksjon og placebokirurgi var svært godt utført og FHI fant ingen systematiske skjevheter i disse studiene knyttet til denne sammenligningen. Alle studiene som sammenlignet akromionreseksjon med konservativ eller ingen behandling hadde begrensninger, spesielt knyttet til manglende blinding. Dette bidro videre til at tilliten til effektestimatene for disse sammenligningene var lavere enn for sammenligningen med placebo-kirurgi.

FHI fant at det ikke var forskjell i smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet mellom akromionreseksjon og konservativ behandling etter ett år. FHI har middels til lav tillit til at effektestimatene ligger nær den sanne verdien.

FHI fant heller ingen forskjell i effekt mellom akromionreseksjon og placebo-kirurgi målt etter ett år for smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet. FHI har høy tillit til effektestimatene for smerte og helserelatert livskvalitet og middels tillit til effektestimatet for funksjon.

Komplikasjoner forekom sjeldent og var tilnærmet likt fordelt mellom gruppene. Det ble ikke registrert alvorlige komplikasjoner i noen av de inkluderte studiene.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Akromionreseksjon innebærer kirurgisk fjerning av noen millimeter med bein under akromion samt irritert og/eller betent vev for å lage plass til senene over skulderleddet. Effekten av metoden er omdiskutert, og det er betydelig variasjon i bruken av behandlingsmetoden i Norge.

Det var ingen klinisk relevant forskjell mellom akromionreseksjon og konservativ behandling for smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet ved ett års oppfølging. Middels til lav tillit til resultatet.

Det var ingen forskjell i effekt mellom akromionreseksjon og placebo-kirurgi for smerte, funksjon og helserelatert livskvalitet ved ett års oppfølging. Høy til middels tillit til resultatet. Komplikasjoner var sjeldne og likt fordelt mellom gruppene. Det ble ikke registrert alvorlige komplikasjoner. Akromionreseksjon er det mest kostbare behandlingsalternativet.

Fagdirektørene anbefaler at akromionreseksjon ikke skal tilbys som førstevalgsbehandling for impingementsyndrom.

Det er ikke vist at det er fordeler med akromionreseksjon framfor konservativ behandling ved impingementsyndrom.

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_021_Akromionreseksjon_ved_impingementsyndrom_i_skulder_metodevurdering_kun%20offentlig%20versjon.pdf
4. Helse Midt-Norge RHF. Revurdering av behandlingsmetoder - Bestillerforum RHF 0.11.19 Tilgjengelig fra: https://nyemetoder.no/Documents/Aktuelt/Presentasjoner%20fra%20Bestillerforum%20RHF%201.11.2019/Revurderingsprosjektet_%20Bestillerforum%2001.11.2019.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 01.03.2021

Sak til beslutning: ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingement syndrom i skulder - revurdering

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingement syndrom i skulder – revurdering.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.02.2021 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

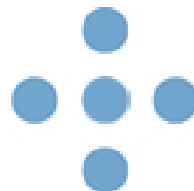
Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2020_021 Akromionreseksjon ved impingementsyndrom i skulder - revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.03.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25.05.2020
Fagekspert oppnevnt og kontaktet første gang	23.09.2020
PICO klar	01.10.2020
Oppdrag oppdatert med helseøkonomisk vurdering	26.10.2020
Rapport godkjent ved FHI	18.02.2021
Leveransetid fra fagekspert ble oppnevnt og PICO klar	141 dager
Leveransetid fra oppdatert bestilling	116 dager
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	19.02.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	26.02.2021
Saken behandlet i Beslutningsforum første gang	26.04.2021



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 037 – 2021 ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende 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 angående ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Gilteritinib (Xospata) innføres ikke til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten, og prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Gilteritinib (Xospata) ikke innføres til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).

Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten, og prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

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 (Legemiddelverket) har gjennomført hurtig metodevurdering i henhold til bestilling *ID2019_095: Gilteritinib til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon*, og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Xospata. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas.

Folkehelseinstituttet (FHI) fikk i samme sak i oppdrag å vurdere tester for FLT3 mutasjoner ved behandling av akutt myeloid leukemi (AML). Oppdraget gikk opprinnelig ut på å utarbeide en metodevurdering over hvilken betydning FLT3 mutasjoner har ved behandling av AML. Etter dialog mellom FHI og Sekretariatet i Nye metoder, Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin og fageksperter ble en forenklet metodikk ansett som mest relevant. FHI har utarbeidet en kunnskapsoppsummering basert på 17 vitenskapelige artikler som tok for seg ulike sider av tester for FLT3 mutasjoner ved AML.

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

Hovedfunn fra FHI sin kunnskapsoppsummering

FHI fant 17 vitenskapelige artikler som tok for seg ulike sider av tester for FLT3 mutasjoner ved AML. Temaer som ble tatt opp i studiene dreide seg om hvordan testmetoder ble utført, hvilke nye metoder for testing som er av antatt klinisk relevans og om funn av andre mutasjoner sett sammen med FLT3 mutasjoner bidrar til ytterligere prognostisk eller prediktiv informasjon.

Metodene som brukes til testing av FLT3 i Norge er i dag Sanger-sekvensering, PCR og NGS. Disse testmetodene er delvis kartlagt i oversikten, men de er ikke sammenlignet eller undersøkt nærmere med hensyn til å kvalitetssikre metodene basert på den tilgjengelige vitenskapelige evidensen. Det er derfor umulig å si hvilken av testmetodene som er mest effektiv eller som bør foretrekkes i klinisk praksis i behandling av AML pasienter, og det gis ingen anbefalinger om tester eller testing for FLT3 mutasjoner for bruk i klinisk praksis. Innføringen av gilteritinib vil ikke medføre behov for etablering av nye testmetoder eller kreve vesentlig økt bruk av tester.

Sluttrapporten fra FHI og et kort sammendrag er vedlagt denne saken.

Fra SLV sin metodevurdering av gilteritinib

Om sykdommen

Akutt myelogen leukemi (AML) er en heterogen hematologisk sykdom med en karakteristisk overproduksjon av umodne myeloide stamceller (blastceller). For å stille diagnosen AML tas det blod og benmargsprøver for å kartlegge myeloblastenes linjetilhørighet og differensieringsgrad, samt få oversikt over hvilke genetiske avvik som foreligger. Mutasjoner i FLT3 genet (fms-relatert tyrosin kinase 3-genet) representerer en av de mest vanlige mutasjonene ved AML og slike mutasjoner finnes hos ca. 30 % av AML pasientene ved tidspunkt for diagnose. Pasienter med FLT3-ITD mutasjoner har spesielt dårlig prognose med økt risiko for tilbakefall og kortere overlevelse (OS) sammenliknet med pasienter uten denne mutasjonen. Pasienter som har FLT3 mutasjoner og som har fått tilbakefall av sykdom (residiv) eller der tidligere behandling ikke har gitt effekt (refraktære) har spesielt dårlig prognose. Begrensede data fra en klinisk studie og et pasientregister i Frankrike rapporterer en median OS på hhv 4,5 og 7,5 måneder hos pasienter med R/R AML med FLT3 ITD mutasjoner.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at FLT3-mutert refraktær eller residiverende AML for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Akutt myelogen leukemi (AML) er en gruppe sjeldne sykdommer; det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller årlig i Norge. Forekomsten av AML øker med alder og median alder ved diagnose-tidspunktet er snaut 70 år og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner.

Astellas estimerer at ca. 19 pasienter er aktuelle for behandling med gilteritinib 5 år etter eventuell innføring. Klinikere som Legemiddelverket har konsultert anslår at om lag 10–15 nye pasienter med residiverende eller refraktær FLT3-mutasjonspositiv AML er aktuelle for behandling med gilteritinib hvert år i Norge. Ifølge klinikerne kan det antas at alderen for de aktuelle pasientene vil være i samsvar med pasientene som ble inkludert i den kliniske studien med gilteritinib dvs medianalder 62 år (i studien var gjennomsnittsalderen 59 år).

Behandling med gilteritinib

Indikasjon

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

Virkningsmekanisme

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

Dosering

Anbefalt startdose er 120 mg gilteritinib (tre tabletter på 40 mg) én gang daglig. Behandlingen skal fortsette til pasienten ikke lenger har noen klinisk nytteverdi av Xospata, eller til uakseptabel toksisitet forekommer. Dersom responsen uteblir etter 4 ukers behandling, kan dosen økes til 200 mg én gang daglig, dersom dette tolereres eller er klinisk begrunnet.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene med gilteritinib som er rapportert er anemi, febril nøytropeni og feber.

For nærmere informasjon om gilteritinib henvises det til preparatomtalen til Xospata.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger oppdatert Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Handlingsprogrammet angir ingen behandlingsretningslinjer som er spesifikke for refraktær eller residiverende (R/R) AML med FLT3-mutasjon.

Ved nylig diagnostisert AML består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling; for pasienter opp til 65 år brukes en kombinasjon av cytarabin og anthracyklin. Alternative høyintensive kombinasjonsregimer av cytostatika til induksjonsbehandling av pasienter med AML inkluderer MEC¹, FLAG-Ida² og MAE³.

Midostaurin (Rydapt) ble i 2019 innført til behandling av FLT3-mutert AML og brukes i et regime sammen med høyintensiv kjemoterapi, samt evt. som monoterapi i vedlikeholdsbehandling. Retningslinjene oppgir ingen spesifikke anbefalinger om bruk av midostaurin annet enn at det kan bli aktuelt å vurdere som et tredje medikament i induksjonsbehandlingen hos pasienter med FLT3 mutasjoner og som ikke er aktuelle for stamcelletransplantasjon.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert bekrefter at midostaurin nå gis som standardbehandling sammen med høyintensiv kjemoterapi/induksjonskur hos pasienter som har FLT3 ITD og/eller FLT3 TKD mutasjoner. Pasienter i første remisjon etter induksjonsbehandling tilbys konsolideringsbehandling, dvs. behandling med gjentatte cytostatikakurer, alternativt vil de gjennomgå allogen stamcelletransplantasjon (HSCT).

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

Effektdokumentasjon

Effekt og sikkerhet er basert på en fase 3, randomisert studie hos voksne pasienter som har FLT3 mutert, refraktær eller residiverende AML (ADMIRAL). Behandling med gilteritinib ble

¹ Mitoxantron, etoposid, cytarabin.

² Fludarabin, cytarabin, G-CSF, Idarubicin.

³ Amsakrin, cytarabin, etoposid.

sammenliknet med høy- og lavintensiv kjemoterapi. Behandling med gilteritinib økte median overlevelse (primært endepunkt) statistisk signifikant sammenliknet med standard kjemoterapi fra 5,6 til 9,3 måneder (HR 0,679; 95% KI 0,527, 0,875; $p < 0,001$ (datakutt september 2019)). Oppfølgingsdata for totaloverlevelse (OS) er fortsatt umodne, spesielt for pasienter som har gjennomgått HSCT og generelt har en bedre prognose.

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

Komparator

Relevant komparator er vurdert å være ulike regimer med høy- eller lav-intensiv kjemoterapi (FLAG-IDA, MEC, LDAC, azacitidin).

Pasientpopulasjon og komparator ble vurdert som relevante for norske forhold. I studien var det imidlertid kun 12 % av pasientene som tidligere var behandlet med FLT3 inhibitorer og bare 5,7% hadde fått midostaurin. Midostaurin ble innført i 2019 for pasienter med nydiagnostisert AML og FLT3 mutasjoner og klinikere bekrefter at mange av pasientene som har fått midostaurin vil være aktuelle for behandling med gilteritinib i senere linjer.

Undergruppeanalyser basert på ADMIRAL gir ikke grunnlag for å anta at effekten mht. responsrater og overlevelse er vesentlig endret hos pasienter som tidligere har fått FLT3 inhibitor, men datagrunnlaget fra studien for denne pasientgruppen er begrenset. Det er derfor usikkerhet knyttet til om effekten av gilteritinib i klinisk praksis vil være tilsvarende som for totalpopulasjonen i ADMIRAL hos pasienter som tidligere er behandlet med en FLT3 inhibitor.

Sikkerhet

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

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

Legemiddelverket vurderer at ADMIRAL studien er hensiktsmessig og tilstrekkelig som dokumentasjonsgrunnlag for effekt og sikkerhet i metodevurderingen.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, med noen endringer. Det henvises til beskrivelse i metodevurderingen side 64-65.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) gir følgende merkostnad (maks AUP uten moms) for gilteritinib sammenliknet med kjemoterapi: 1 892 323 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Astellas sin base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, og viser en ICER på 1 016 926 NOK/QALY

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med Xospata (gilteritinib) vil ha en årlig budsjettkonsekvens på ca. 24 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

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

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

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

Pristilbud

Astellas har 15.2.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP mva.	inkl.
082309	Xospata (gilteritinib) tablett 40mg, 84 stk	224 644,20		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 120 mg gilteritinib (tre tabletter på 40 mg) én gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Xospata er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket oppdatere beregningene med tilbudt LIS-pris.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 892 323 NOK
LIS pris mottatt 15.2.2021 uten mva	[REDACTED] NOK

Budsjettkonsekvenser

Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket oppdatere beregningene med tilbud LIS-pris.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	24 millioner NOK
LIS pris mottatt 15.2.2021 inkl. mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet vil på kort sikt ikke inngå i noen rangering.

Sykehusinnkjøp sin vurdering

Informasjon om refusjon av gilteritinib (Xospata) i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke gilteritinib til pasienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation⁴. (23.9.2020)

Sverige: Det er ikke funnet informasjon om metoden (TLV og/eller Janusinfo)

England (NICE/NHS): Gilteritinib monotherapy is recommended as an option for treating relapsed or refractory FLT3-mutation-positive acute myeloid leukaemia (AML) in adults only if the company provides gilteritinib according to the commercial arrangement. Gilteritinib should not be given as maintenance therapy after a haematopoietic stem cell transplant⁵. (12.8.2020)

Vurdering fra fagdirektørene

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

Xospata er et legemiddel til behandling av FLT3-mutert AML som er en alvorlig sykdom, APT beregnet til 19 QALY.

Om lag 10-15 pasienter er aktuelle for behandling med Xospata for denne indikasjonen hvert år i Norge.

Legemiddelverket mener at effekten av gilteritinib er tilstrekkelig godt dokumentert i en randomisert, kontrollert studie som også lå til grunn for markedsføringstillatelsen. I studien fikk de som hadde fått gilteritinib forlenget overlevelse sammenlignet med de som fikk kjemoterapi; fra 5,6 måneder til 9,3 måneder. Kort oppfølgingstid i studiene gjør at det er høy usikkerhet knyttet til overlevelsesevinsten for pasienter som behandles med gilteritinib og hvor stor andel av pasientene som kan være langtidsoverlevende.

Betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten gjør at beregnet ICER på [REDACTED] NOK/QALY (LIS-AUP) anses å være for høy til å innføre legemidlet.

Fagdirektørene anbefaler at Gilteritinib (Xospata) ikke innføres til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML).

⁴ https://medicinraadet.dk/media/b45b3f3c/medicindr%C3%A5dets-anbefaling-vedr-gilteritinib-til-aml-vers-1-0_adlegacy.pdf

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/chapter/1-Recommendations>

Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten, og prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport SLV: [ID2019_095_Gilteritinib_Xospata_AML_med_FLT3-mutasjon_SLV_hurtig_metodevurdering_offentlig_versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)
5. Oppsummering FHI sin rapport
Lenke til rapport FHI: [Vurdering av tester for FLT3 mutasjoner ved akutt myelogen leukemi \(AML\) \(nyemetoder.no\)](#)

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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 01.03.2021

Sak til beslutning: ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_095 Gilteritinib (Xospata) til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 28.02.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat 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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID 2019_095 Gilteritinib (Xospata) til behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.09.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21.10.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	09.10.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29.11.2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	14.02.2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt	28.02.2020 – 20.03.2020 - 24.04.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	02.11.2020
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	339 dager hvorav 70 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 269 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	08.10.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	23.06.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.02.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	19.02.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	135 dager hvorav 131 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	22.02.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	28.02.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 19. februar 2021

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

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

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering av 2.11.2020 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av gilteritinib (Xospata) i tråd med bestilling ID2019_095: Gilteritinib til behandling av voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon og godkjent preparatomtale.

Gilteritinib er indisert som monoterapi og er en tablettbehandling som gis én gang daglig frem til pasienten ikke lenger har noen klinisk nytteverdi eller uakseptabel toksisitet. I metodevurderingen er gilteritinib sammenlignet med kjemoterapi. Om lag 10-15 pasienter er årlig aktuelle for behandling med Xospata til for denne indikasjonen hvert år i Norge.

Pristilbud

Astellas har 15.2.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
082309	Xospata (gilteritinib) tablett 40mg, 84 stk	224 644,20	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 120 mg gilteritinib (tre tabletter på 40 mg) én gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Xospata er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til metodevurderingen av 2.11.2021. Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket oppdatere beregningene med tilbudt LIS-pris.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 892 323 NOK
LIS pris mottatt 15.2.2021 uten mva	[REDACTED] NOK



Legemiddelverket har beregnet at prognosetapet for denne populasjonen med AML er ca. 19 QALYs. Sykehusinnkjøp mener merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår ved behandling med Xospata ligger innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling til denne populasjonen.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til metodevurderingen av 2.11.2021 for beregning av budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett. Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket oppdatere beregningene med tilbud LIS-pris.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	24 millioner NOK
LIS pris mottatt 15.2.2021 inkl. mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet vil på kort sikt ikke inngå i noen rangering. En eventuell beslutning om innføring kan tre i kraft 1.5.2021, da avtaleprisen vil tre i kraft.

Informasjon om refusjon av gilteritinib (Xospata) i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefaler ikke gilteritinib til pasienter med recidiverende eller refraktær akut myeloid leukæmi med FLT3-mutation¹. (23.9.2020)

Sverige: ikke funnet informasjon om metoden (TLV og/eller Janusinfo)

England (NICE/NHS): Gilteritinib monotherapy is recommended as an option for treating relapsed or refractory FLT3-mutation-positive acute myeloid leukaemia (AML) in adults only if the company provides gilteritinib according to the commercial arrangement. Gilteritinib should not be given as maintenance therapy after a haematopoietic stem cell transplant². (12.8.2020)

Oppsummering

Beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) ved behandling med gilteritinib (Xospata) monoterapi til voksne med residiverende eller refraktær akutt myeloid leukemi (AML) med FLT3-mutasjon, er trolig innenfor hva som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

En eventuell beslutning om innføring kan tre i kraft 1.5.2021, da avtaleprisen vil tre i kraft.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

¹ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e-h/gilteritinib-xospata-akut-myeloid-leukaemi-aml-med-flt3m-r-r>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta642/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket		8.10.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger		23.6.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp		15.2.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp		19.2.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	135 dager hvorav 131 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	

Kort oppsummering – FHI rapport

ID2019_095 Forenklet metodevurdering av tester for FLT3 mutasjoner ved akutt myelogen leukemi (AML)

Oppdraget

Folkehelseinstituttet fikk i sak 157-19 i oppdrag fra Bestillerforum å vurdere tester for FLT3 mutasjoner ved behandling av akutt myeloid leukemi (AML).

Bakgrunnen for oppdraget er Bestillerforums bestilling av bruk av tyrosinkinasehemmer (gilteritinib) i behandling av akutt myelogen leukemi (AML) med mutert FLT3. Oppdraget gikk opprinnelig ut på å utarbeide en metodevurdering over hvilken betydning FLT3 mutasjoner har ved behandling av AML. Etter dialog mellom FHI og Sekretariatet i Nye metoder, Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin og fagekspertene ble en forenklet metodikk ansett som mest relevant. Det ble ikke presisert i oppdraget fra Bestillerforum om det var aktuelt å inkludere en helseøkonomisk analyse og derfor er kun et overslag over kostnadsopplysninger for tester på norske sykehus tatt med som et vedlegg.

Hovedfunn

FHI fant 17 vitenskapelige artikler som tok for seg ulike sider av tester for FLT3 mutasjoner ved AML. Temaer som ble tatt opp i studiene dreide seg om hvordan testmetoder ble utført, hvilke nye metoder for testing som er av antatt klinisk relevans og om funn av andre mutasjoner sett sammen med FLT3 mutasjoner bidrar til ytterligere prognostisk eller prediktiv informasjon. Testing for FLT3 mutasjoner gjøres for å kartlegge prognosen til AML pasienter. FLT3-ITD gir dårligere prognose og FLT3 hemmere som er bredspektrede eller andregenerasjon smalspektrede tyrosinkinasehemmere har vist å gi bedre overlevelse hos AML pasienter med og uten allogen stamcelletransplantasjon og anses i dag som en del av standardbehandlingen. Hvilke FLT3-hemmere som i størst grad påvirker prognose positivt er ikke avklart.

Hovedbudskapet kan oppsummeres på følgende måte:

- Testing for FLT3 mutasjoner gjøres rutinemessig for alle pasienter med AML
- Testing for FLT3 mutasjoner gjøres på ulike måter; PCR fragmentanalyse, Sanger-sekvensering og nestegenerasjonssekvensering (NGS)
- FLT3-ITD er den hyppigste mutasjonen (skjer hos ca. 30%), og er forbundet med andre genetiske avvik som samlet sett har foreløpig uklar betydning i valg av kreftbehandling
- FLT3-ITD mutasjon er forbundet med dårlig prognose hos AML pasienter både ved diagnositidspunkt og ved residiv etter initiell behandling
- Kunnskapsoppsummeringen gir ikke svar på om gilteritinib bør brukes kun hos pasienter med FLT3 mutasjon

Kort oppsummering av rapporten

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft hvor umodne blodceller (myeloblaster) i benmargen vokser og deler seg uhemmet. AML er en heterogen sykdom, og den karakteristiske overproduksjonen som skjer av umodne blodceller tilskrives ulike genetiske avvik. Disse mutasjonene endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Genetiske avvik som avdekkes ved ulike testmetoder kan være relevante for prognose og i valg av behandling ved diagnositidspunkt og ved residiv hos AML pasienter.

Det finnes to hovedformer for mutasjoner som oppstår ved akutt myelogen leukemi (AML). En er av diagnostisk verdi og en annen har prognostisk og/eller prediktiv nytte. Førstnevnte mutasjonsgruppe har en stabil og robust uttrykksform og er egnet for å gi dypere forståelse om patofysiologiske endringer som oppstår ved sykdommen og drivere bak mutasjonene, og være til hjelp innen diagnostikken. Sistnevnte mutasjonsgruppe har prediktiv betydning ved å kunne

fortelle om forventet respons av spesifikk og målrettet behandling, og gir også prognostisk informasjon ved å fortelle om hvor sannsynlig det er at responsen på gitt behandling har vært effektiv. En FLT3 (FMS-Like Tyrosine kinase 3) mutasjon tilfaller sistnevnte gruppe og er klassifisert som en prognostisk og/eller prediktiv biomarkør.

For å vite mer om hva som bestemmer alvorlighetsgrad og forverring i et sykdomsforløp testes alle pasienter med AML i Norge rutinemessig for FLT3 mutasjoner før behandling. Muterte former av FLT3 genet er assosiert med overproduksjon av FLT3 proteinet som fører til ukontrollert celledeling av umodne blodceller. FLT3 proteinet finnes på overflaten av kreftceller og ved å hemme dens virksomhet dør kreftceller og dermed forsinkes sykdomsprogresjon, men slik hemning er ikke kurativ.

Genmutasjoner forekommer regelmessig hos AML pasienter. FLT3-ITD er den hyppigste muterte ved AML og oppstår spontant. En FLT3-ITD mutasjon er viktig å få bekreftet fordi den er forbundet med dårlig prognose hos AML pasienter, selv etter gjennomgått behandlingsregime med intensiv kjemoterapi og allogen stamcelletransplantasjon. Den prognostiske betydningen av FLT3-TKD er ikke kartlagt like godt og det er usikkert hvordan mutasjonen påvirker pasientens sykdomsforløp.

Tester som brukes for å vurdere FLT3 mutasjoner identifiserer i hovedsak de to mest kjente typene: internal tandem duplikasjoner (ITD) eller tyrosine kinase domener (TKD). Det finnes andre mutasjoner som det testes samtidig for i et genpanel sammen med FLT3 mutasjoner, men litteraturen konkluderer ikke med hvilken betydning flere positive mutasjonsfunn har.

Metodene som brukes til testing av FLT3 i Norge er i dag Sanger-sekvensering, PCR og NGS. Disse testmetodene er delvis kartlagt i denne oversikten, men de er ikke sammenlignet eller undersøkt nærmere med hensyn til å kvalitetssikre metodene basert på den tilgjengelige vitenskapelige evidensen. Det er derfor umulig å si hvilken av testmetodene som er mest effektiv eller som bør foretrekkes i klinisk praksis i behandling av AML pasienter.

I denne vurderingen legges det derfor ikke frem noen anbefalinger om tester eller testing for FLT3 mutasjoner for bruk i klinisk praksis. Innføringen av gilteritinib vil ikke medføre behov for etablering av nye testmetoder eller kreve vesentlig økt bruk av tester

For eventuelt å kunne sammenligne ulike testmetoder må det i forkant av et evt. nytt oppdrag hensiktsmessig å oppnå enighet rundt en problemintervensjon-sammenligning-utfall (PICO) før man innhenter og vurderer forskningslitteratur.

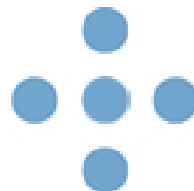
Å undersøke hvilke testmetoder for FLT3 som er mest effektive for bruk på norske sykehus (p.t. på Haukeland og Radiumhospitalet) er en av flere aktuelle problemstillinger hvor utfall kan for eksempel være fem års overlevelsesrater eller lignende hardt endepunkt.

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger

ID2019_095 Forenklet metodevurdering av tester for FLT3 mutasjoner ved akutt myelogen leukemi (AML)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.09.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21.10.2019
Mottatt oppdrag fra Bestillerforum	21.10.2019
Første fagekspert rekruttert og kontaktet	08.04.2020
Arbeid påbegynt og siste fagekspert rekruttert	15.06.2020
Utkast oversendt fagekspertene for kommentarer	23.10.2020
Utkast oversendt Bestillerforum til utkvittering	11.12.2020
Metodevurdering mottatt av sekretariatet	11.12.2020
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	28.02.2021 *
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

*Utkvittering samtidig med utkvittering av metodevurdering av gilteritinib fra Legemiddelverket



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 038 – 2021 Oppfølging av sak om rammeverk for prisavtaler – forslag til ny modell for prisavtaler

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående *Oppfølging av sak om rammeverk for prisavtaler – forslag til ny modell for prisavtaler*

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Det åpnes ikke for den alternative modellen for prisavtaler.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: *Oppfølging av sak om rammeverk for prisavtaler – forslag til ny modell for prisavtaler*

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

Oppfølging av sak om rammeverk for prisavtaler – forslag til ny modell for prisavtaler

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at det ikke åpnes for den alternative modellen for prisavtaler.

Formål

Formålet med saken er å diskutere foreslått alternativ prismodell.

Bakgrunn

Bakgrunn for saken er et krav fra Gilead om en særskilt faktureringsordning i forbindelse med *ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom – revurdering.*



Det vises til vedlagte prinsippnotat fra Sykehusinnkjøp HF.

Problemstillinger



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Se vedlagte prinsippnotat fra Sykehusinnkjøp HF, for leverandørens begrunnelse i den konkrete saken, Sykehusinnkjøp HF sin vurdering, samt Sykehusapotekene HF sine innspill.

Sykehusinnkjøp, med innspill fra Sykehusapotekene HF la frem problemstillingen for interregionalt fagdirektørmøte 4. februar som ba om at saken ble fremmet for Beslutningsforum for endelig avgjørelse. Saken ble på nytt diskutert i fagdirektørmøte 15.april.

Vurdering og anbefaling fra fagdirektørene

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Vedlegg:

1. Notat fra Sykehusinnkjøp - Prinsippnotat – faktureringsvilkår

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. februar 2021

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

Vedlegg til ID2019_143 Prinsippnotat – faktureringsvilkår

Bakgrunn

Sykehusinnkjøp HF viser til prisnotat til ID2019_143 Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) Behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom – revurdering, [REDACTED]

Denne problemstillingen er nå knyttet til en konkret sak, men Sykehusinnkjøp mener at det er behov for at problemstillingen vurderes på prinsipielt grunnlag. [REDACTED]

[REDACTED] Vilkåret vil også ha økonomiske og administrative konsekvenser [REDACTED]

[REDACTED] Sykehusinnkjøp, med innspill fra Sykehusapotekene HF forela problemstillingen for interregionalt fagdirektørmøte 4. februar som ba om at saken ble fremmet for Beslutningsforum for endelig avgjørelse.

Begrunnelse fra leverandør i den konkrete saken

Gilead begrunnet vilkåret med at det er [REDACTED]

¹ Det kommer en rekke nye CAR-T behandlinger til også andre indikasjoner slik som mantelecellelymfom, KLL, myelomatose, follikulært lymfom. I tillegg kommer det flere genterapier på markedet innenfor blant annet SMA, sigdcelleanemi m.fl.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

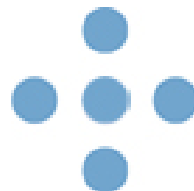
Oppsummering

Sykehusinnkjøp HF ber Beslutningsforum på generelt grunnlag ta stilling til om denne type vilkår skal kunne legges til grunn for beslutning om innføring. Sykehusinnkjøp ber videre Beslutningsforum ta stilling til vilkåret i denne konkrete saken. [Redacted text]

[Redacted text block]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 039 – 2021 ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom – revurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom – revurdering.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) innføres ikke til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.
2. Det er fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen, og prisen er for høy.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom – revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom - revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) ikke innføres til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.

Det er fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen, og prisen er for høy.

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

Legemiddelverket ferdigstilte 18.06.2019 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*. Metodevurderingen ble lagt frem for Beslutningsforum i sak 95-2019, den 23. september 2019. Beslutningsforum gjorde følgende beslutning:

- 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.*

Det ble i Bestillerforum sak 34-2020, den 24.02.2020, gjort følgende ny bestilling: *ID2019_143: En oppdatering av den opprinnelige analysen med tilhørende modell med nye effektdata og oppdaterte*

kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.

Legemiddelverket har i henhold til denne bestillingen gjennomført en oppdatering av den hurtige metodevurderingen av legemiddelet Yescarta. Den helseøkonomiske analysen som lå til grunn for beslutningen i sak 95-2019 var basert på to års oppfølgingsdata fra kliniske studier. Kort oppfølgingstid var en viktig kilde til usikkerhet i analysen. I den oppdaterte analysen er vurderingene basert på 3 års oppfølgingsdata. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger mottatt ny pris på Yescarta. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Faktureringsvilkåret ble forelagt fagdirektørene i møte 04.02.21.

Fagdirektørene oppsummerte saken slik: Fagdirektørene drøftet saken, og mener at det foreligger etiske aspekter som er krevende. Saken løftes til Beslutningsforum for endelig avklaring. Sykehusinnkjøp bes forberede saken.

Det er mottatt et prinsippnotat fra Sykehusinnkjøp som behandles i egen sak i herværende møte, med følgende anbefaling fra fagdirektørene: *Fagdirektørene anbefaler at det ikke åpnes for særskilte faktureringsvilkår for legemidler som leveres direkte til sykehusapotek og som ikke følger vanlig distribusjon gjennom grossistene som de regionale helseforetakene har avtale med.*

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

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 hovedsakelig å være mellom 50 og 70 år gamle, med en medianalder 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.

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.

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. Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er ca. 15-16 QALY for denne pasientgruppen.

Pasientgrunnlag i Norge

Klinikere anslår at cirka 20 voksne pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL kan være kandidater for behandling med CAR-T celleterapi hvert år i Norge.

Behandling med CAR-T celleterapi

Axi-cel 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 èngangsbehandling. Før infusjonen får pasientene en kur med lymfodepleterende kjemoterapi (fludarabin i kombinasjon med cyklofosfamid) 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.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

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 førstelinjebehandling med rituksimab kombinert med cyklofosfamid, 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)

Komparator

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

Effektdokumentasjon

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-totreat (mITT) populasjon av alle pasienter som fikk axi-cel. Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) var sekundære endepunkter. ZUMA-1 pågår fortsatt.

Effektresultater i opprinnelig innsending:

Ved datakutt 11-08-2018 (2-års data) 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-målbare sykdom før lymfodepleterende kjemoterapi (n=2) og at axi-cel ikke kunne produseres (n=1).

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. Utprøvervurdert median PFS var 5,9 måneder (95% KI: 3,3 – 15,0) 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 36 % og 48 % ved 24 måneder. Utprøvervurdert median PFS var 6,3 måneder (95 % KI: 4,0 – 12,4) og median OS var 17,4 måneder (95 % KI: 11,6 – ikke oppnådd).

Effektresultater i oppdatert dokumentasjon

I ny dokumentasjon er den helseøkonomiske modellen oppdatert med 3-års OS-data fra ZUMA-1 (datakutt 11.08.2019) med en median oppfølgingstid på 39,1 måneder.

Median OS i fase 2 mITTpopulasjonen var 25,8 måneder (95% KI: 12,8 - ikke oppnådd) og 3-års OS-rate var 47 %. Fire ekstra dødsfall skjedde i forhold til 2-års dataene; en av disse skyldtes myelodysplastisk syndrom som ble ansett relatert til tidligere behandling, og 3 skyldtes progresjon av lymfom.

ITT-populasjonen inkluderte 10 ekstra pasienter som ikke fikk infusjon. Median OS i fase 2 ITT-populasjonen var 17,4 måneder (95 % KI: 11,6 – ikke oppnådd) og 3-års OS-rate var 44,1 %.

Tre-års PFS-data er ikke rapportert. Ifølge Gilead har informasjon om progresjon ikke blitt samlet inn systematisk etter den primære analysen. Følgelig er den oppdaterte helseøkonomiske modellen basert på 3-års OS-data og 2-års PFS-data.

Komparatordata

ZUMA-1 har enkeltarmet studiedesign. Data for komparator er hentet fra studien SCHOLAR-1, den største retrospektive metaanalysen, 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 ekskludert pasienter med etterfølgende SCT og med ECOG 2-4 fra SCHOLAR-1, både i opprinnelig og oppdatert innsendt base case. Gilead har også 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.

Median OS var 6,4 måneder i den PS-justerte SCHOLAR-1 populasjonen (både mITT og ITT). PFS-data var ikke tilgjengelig i SCHOLAR-1.

Det er ikke levert nye komparatordata i den oppdaterte innsendingen. En tilleggsanalyse av OS for komparator ved bruk av et nytt vektet datasett fra SCHOLAR-1 ble imidlertid levert.

Sikkerhetsresultater i opprinnelig innsending:

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.

En annen alvorlig 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 være så lenge axi-cel er tilstede i pasienten.

Ingen nye sikkerhetsdata basert på 3-års datakutt ble levert i oppdatert innsending.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Gilead har oppdatert den helseøkonomiske modellen som ble brukt i opprinnelig innsending med nye 3-års OS-data for axi-cel. Noen av antagelsene i modellen er også justert, delvis basert på kommentarene Legemiddelverket hadde i forrige metodevurdering av axi-cel. Dette gjelder særlig kostnader og nyttevekter, der Gilead har brukt de samme forutsetningene som Legemiddelverket brukte i forrige metodevurdering. Legemiddelverket har gjort noen endringer i Gileads oppdaterte analyse. Se metodevurderingen fra side 65.

Legemiddelverket har estimert en inkrementell kostnad-effektbrøk for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi. I Legemiddelverkets analyser, med dagens maksimalpriser for legemidlene, er merkestnad for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi:

- 1,04 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for innrullerte pasienter (ITT).
- 1,06 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for infuserte pasienter (mITT).

En langtidsoverlevelse på 20 % i komparatorarmen i modellen kan være høyere enn det erfaringer fra klinisk praksis tilsier. Det er imidlertid ikke riktig metode å sammenligne en klinisk studie (ZUMA-1) med en historisk kontroll som ligner klinisk praksis når pasientgruppen i studien fraviker norsk pasientgruppe. Legemiddelverket 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 ECOG 2-4 var fjernet fra SCHOLAR-1 data, og 2) Kun ECOG 2-4 var fjernet, resulterte i IKER på hhv. 0,7 og 0,85 millioner NOK per vunnet QALY (maks AUP).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusenes totale budsjett vil være om lag 68 millioner NOK (ITT-analyse) og 75 millioner NOK (mITT-analyse) per år i år fem, hvis axi-cel innføres til behandling av voksne pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL.

Legemiddelverkets vurdering

Den oppdaterte metodevurderingen er basert på 3-års OS-data, mens den opprinnelige metodevurderingen var basert på 2-årsdata. PFS-data er ikke oppdatert og dette anses som en svakhet da forskjellige oppfølgingstider fører til inkonsekvenser i langsiktig ekstrapolering av OS og PFS.

Legemiddelverket bemerker at de oppdaterte 3-årsdataene støtter Legemiddelverkets innvending til Gileads antagelse om kurasjon i den opprinnelige innsendingen. Observert OS er redusert med ytterligere 3 % mellom 2-års og 3-års datakutt, og gjør dermed Gileads opprinnelige antagelse om at 50 % av alle infuserte pasienter er "kurert" etter 26 måneder for høy. Følgelig

anser Legemiddelverket at Gileads bruk av *mixture cure modell* (MCM) er optimistisk og velger å ekstrapolere ZUMA-1 OS data med en spline modell som gir god tilpasning til OS-data og som ikke innebærer at en andel pasienter er kurert etter oppfølgings-tiden i ZUMA-1. Legemiddelverket utelukker likevel ikke muligheten for kurasjon, og antar i modellen at pasienter som overlever i 84 måneder etter axi-cel-infusjon er "kurert". Etter 84 måneder går dødeligheten hos langtidsoverlevende (ca. 40 % av pasientene) tilbake til samme dødelighet som i den generelle befolkningen. De norske kliniske ekspertene som Legemiddelverket har konferert, mener også at axi-cel har et kurativt potensial. De understreker at hvis behandling med axi-cel gir samme resultater i klinisk praksis som i ZUMA-1, er den estimerte kurasjonsraten på 40 % et viktig fremskritt for en pasientgruppe som har få behandlingsalternativer i dag.

Beregnet overlevelsesgevinst og kostnadseffektivitet basert på de oppdaterte OS-dataene for axi-cel er forbedret, sammenlignet med den opprinnelige metodevurderingen.

I ITT-populasjonen økte QALY-gevinsten fra 1,97 til 2,7, og ICER ble redusert fra 1,39 millioner kroner til 1,04 millioner kroner (maks AUP)

I mITTpopulasjonen økte QALY-gevinsten fra 2,36 til 2,94, og ICER ble redusert fra 1,28 millioner kroner til 1,06 millioner kroner (maks AUP).

Samlet sett, selv om den oppdaterte innsendingen er basert på mer modne OS-data, er begrensningene identifisert i den opprinnelige vurderingen fortsatt tilstede. ZUMA-1-studien er en enkeltarmet studie av liten størrelse (101 infuserte pasienter) som mangler en kontrollarm, og det er derfor ikke mulig å sammenligne resultatene fra denne studien med resultater fra komparatorstudiene uten høy 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. Legemiddelverket vurderer at estimert gevinst i totaloverlevelse og kvalitetsjustert overlevelse, for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi, er svært usikker.

Randomiserte kontrollerte studier med lengre oppfølgingstid er nødvendig for å redusere usikkerheten om langtidsvirkning av axi-cel og størrelsen på overlevelsesgevinsten sammenlignet med dagens standardbehandling.

Pristilbud

Gilead Science har 12. januar 2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
	Yescarta pose 1 stk.	3 984 723,80	

Gilead har satt som vilkår for pristilbudet at

Kostnadseffektivitet

SLV har beregnet kostnadseffektivitet med maks AUP. Tabellen under viser ICER med makspriser, med tilbudt LIS-pris for ITT-populasjonen og mITT-populasjonen.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva. for ITT populasjonen	1,04 mill. kroner

LIS pris mottatt 12.01.2021 uten mva for ITT populasjonen	
Maks AUP uten mva. for mITT populasjonen	1,06 mill. kroner
LIS pris mottatt 12.01.2021 uten mva for mITT populasjonen	

Alvorlighetsgraden er beregnet til 15-16 QALYs.

Budsjettkonsekvenser

I metodevurderingen legges det til grunn at om lag 20 r/r pasienter vil være aktuelle for behandling med Yescarta i Norge årlig. SLV har beregnet følgende budsjettkonsekvenser:

Pris	Årlige budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva. ITT populasjonen	68 mill. kroner
LIS pris mottatt 12.01.2021 inkl. mva ITT populasjonen	
Maks AUP inkl. mva. mITT populasjonen	75 mill. kroner
LIS pris mottatt 12.01.2021 inkl. mva mITT populasjonen	

Organisering:

I preparatomtalen til Yescarta står det: Yescarta må administreres i en kvalifisert klinisk setting. Behandling med Yescarta skal startes opp under ledelse og overvåking av helsepersonell med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Yescarta.

Behandlingen med Yescarta innebærer særskilte krav til helsepersonell og behandlingssted som i første omgang vil ha betydning for hvordan behandlingstilbudet med dette produktet organiseres. Som det framgår av metodevurderingsrapporten fra SLV vil det i første omgang være et begrenset pasientantall som vil være aktuelle for behandlingen. Behandlingen vil tilbys kun på Oslo universitetssykehus HF.

Distribusjon

Andre hensyn

Det er også en rekke andre tiltak som må være på plass for at Yescarta kan tas i bruk i en kommersiell setting.

Behov for å koordinere avtaler knyttet til produktet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Betydning for framtidig anskaffelse

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Informasjon om refusjon av Yescarta i andre land

I Sverige sa NT-rådet i september 2019 ja til å innføre Yescarta til aktuell indikasjon med en prismodell som innebærer refusjon av kostnader.

Medisinrådet i Danmark anbefalte den 15.mai 2019, at axicabtagene ciloleucel ikke skal innføres som mulig standardbehandling til voksne pasienter med relapsert eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom etter flere systemiske behandlinger. Medisinrådet vurderte at det ikke er et rimelig forhold mellom legemiddelets kliniske merverdi og omkostningene ved behandling sammenlignet med beste tilgjengelige behandling.

Vurdering fra fagdirektørene

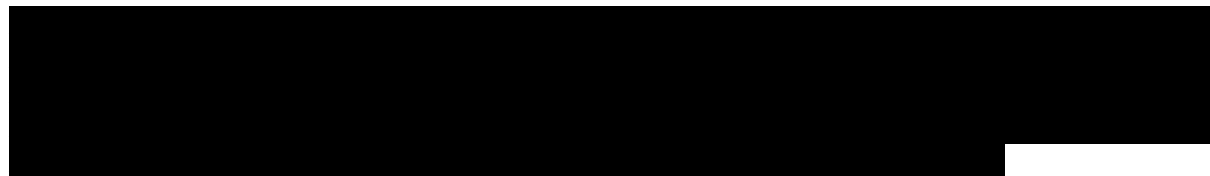
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notater fra Sykehusinnkjøp HF.

Pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL har dårlig prognose med dagens behandling. Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er ca. 15-16 QALY for denne pasientgruppen.

Klinikere anslår at cirka 20 voksne pasienter med r/r DLBCL og r/r PMBCL kan være kandidater for behandling med CAR-T celleterapi hvert år i Norge.

CAR-T celleterapi er et nytt behandlingsprinsipp. 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.

Den oppdaterte metodevurderingen er basert på 3-års OS-data, mens den opprinnelige metodevurderingen var basert på 2-årsdata. Beregnet overlevelsesgevinst og kostnads-effektivitet er forbedret, sammenlignet med den opprinnelige metodevurderingen, men fortsatt er estimert gevinst i totaloverlevelse og gevinst regnet i kvalitetsjusterte leveår for axi-cel sammenlignet med kjemoterapi svært usikker. I ITT-populasjonen økte QALY-gevinsten fra 1,97 til 2,7 og i mITTpopulasjonen økte QALY-gevinsten fra 2,36 til 2,94.



Fagdirektørene anbefaler at Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) ikke innføres til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.

Det er fortsatt betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen, og prisen er for høy.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_143_Axicabtagene%20ciloleucel%20\(Yescarta\).%20HTA.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_143_Axicabtagene%20ciloleucel%20(Yescarta).%20HTA.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 04.03.2021

**Sak til beslutning: ID2019_143_Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)
Behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-
celle lymfom og transformert follikulært lymfom – revurdering.**

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_143_Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) Behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom – revurdering.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, prisnotat og vedlegg til prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.03.2021 klarert at metodevurdering, prisnotat og vedlegg til prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Ellen Nilsen
Enhetsleder

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_143 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom - revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.12.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	24.02.2020 – 30.03.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	10.11.2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28.06.2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	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)
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	18.06.2019
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	Reell saksbehandlingstid 144 dager Total saksbehandlingstid 355 dager hvorav 211 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	23.10.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.11.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	12.01.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.02.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	126 dager hvorav 81 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 45 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	26.02.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	04.03.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. februar 2021

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

ID2019_143: Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) Behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom - revurdering

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført en revurdering av Yescarta (Axicabtagene ciloleucel) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.

Beslutningsforum besluttet september 2019 ikke å innføre Yescarta til den aktuelle indikasjonen. Den helseøkonomiske analysen som lå til grunn for beslutningen var basert på to års oppfølgingsdata fra klinisk studie. Kort oppfølgingstid var en viktig kilde til usikkerhet i analysen. I den oppdaterte analysen har SLV vurdert 3 års oppfølgingsdata ihht. til bestilling i Bestillerforum:

En oppdatering av den opprinnelige analysen med tilhørende modell med nye effektdata og oppdaterte kostnader gjennomføres ved Statens legemiddelverk for axicabtagene ciloleucel (Yescarta) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom.

Pristilbud

Gilead Science har 12. januar 2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
	Yescarta pose 1 stk.	3 984 723,80	

Gilead har satt som vilkår for pristilbudet at

[Redacted text]

Kostnadseffektivitet

SLV har beregnet følgende:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva. for ITT populasjonen	1,04 mill. kroner



LIS pris mottatt 12.01.2021 uten mva for ITT populasjonen	
Maks AUP uten mva. for mITT populasjonen	1,06 mill. kroner
LIS pris mottatt 12.01.2021 uten mva for mITT populasjonen	

Alvorlighetsgraden er beregnet til 15-16 QALYs.

Legemiddelverket oppsummerer kvaliteten og usikkerheten rundt dokumentasjonen slik:

The pivotal ZUMA-1 study is considered to have considerable shortcomings to inform this STA as it is a single arm study with a small sample size (101 infused patients). The updated 3-year OS data are welcome as they decrease some uncertainty surrounding OS for axi-cel, which is an important input in the cost-effectiveness model. The updated OS data do not, however, resolve the uncertainty surrounding the incremental treatment effect of axi-cel compared to standard care due to the absence of randomized data. ZUMA-1 lacks a control arm, and it is therefore not possible to compare outcomes from this trial with outcomes from comparator trials without a high degree of uncertainty. Furthermore, the fact that PFS data has not been updated is considered a limitation as different follow-up times lead to inconsistencies in the long-term extrapolation of OS and PFS.

NoMA does not exclude the possibility of a curative potential, but doesn't consider Gilead's assumption that the mortality in axi-cel infused patients returns to general population levels at the end of the ZUMA-1 follow-up time supported by any data nor clinical plausibility arguments. Evidence from the literature suggests that the mortality is still increased in patients with relapsed DLBCL after autologous transplant who achieved event-free survival at 60 months (21). Gilead has also provided real-world evidence for axi-cel but the follow-up in those studies is too short to support the long-term survival predictions in the model.

Budsjettkonsekvenser

I metodevurderingen legges det til grunn at om lag 20 r/r DLBCL og r/r PMBCL pasienter vil være aktuelle for behandling med Yescarta i Norge. SLV har beregnet følgende budsjettkonsekvenser:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva. ITT populasjonen	68 mill. kroner
LIS pris mottatt 12.01.2021 inkl. mva ITT populasjonen	
Maks AUP inkl. mva. mITT populasjonen	75 mill. kroner
LIS pris mottatt 12.01.2021 inkl. mva mITT populasjonen	

Organisering:

I preparatomtalen til Yescarta står det: *Yescarta må administreres i en kvalifisert klinisk setting. Behandling med Yescarta skal startes opp under ledelse og overvåking av helsepersonell med erfaring i behandling av maligne blodsykdommer og med opplæring innen administrasjon og håndtering av pasienter som behandles med Yescarta.*



Behandlingen med Yescarta innebærer særskilte krav til helsepersonell og behandlingssted som i første omgang vil ha betydning for hvordan behandlingstilbudet med dette produktet organiseres. Som det framgår av metodevurderingsrapporten fra SLV vil det i første omgang være et begrenset pasientantall som vil være aktuelle for behandlingen. Behandlingen vil tilbys kun på Oslo universitetssykehus HF.

Distribusjon

[Redacted text block]

Andre hensyn

Det er også en rekke andre tiltak som må være på plass for at Yescarta kan tas i bruk i en kommersiell setting. [Redacted text block]

[Redacted text block]

Behov for å koordinere avtaler knyttet til produktet

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Betydning for framtidig anskaffelse

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Informasjon om refusjon av Yescarta i andre land

Sverige: Yescarta til DLBCL ble anbefalt av NT-rådet 6. september 2019.

Danmark: 15. mai 2019 anbefalte Medicinrådet ikke å innføre Yescarta til DLBCL.

Oppsummering

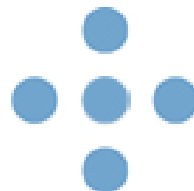
[Redacted text block]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver

Vedlegg: ID2019_143 Prinsippnotat – faktureringsvilkår

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	23.10.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.11.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	12.01.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.02.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	126 dager hvorav 81 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 45 dager.	



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

**Sak 040 – 2021 ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes
behandling av mycosis fungoides-type kutan T-
cellelymfom hos voksne pasienter**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes
behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Klormetin (Ledaga) innføres ikke for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.
2. Tilgjengelig dokumentasjonen er mangelfull og viser ikke mereffekt av behandlingen, og prisen er høy.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis
fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at klormetin (Ledaga) ikke innføres for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

Tilgjengelig dokumentasjonen er mangelfull og viser ikke mereffekt av behandlingen, og prisen er høy.

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 (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og oppsummert effekt, behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser ved bruk av Ledaga i henhold til bestilling ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter, og godkjent preparatomtale.

Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Recordati. Recordati har etter avtale med Legemiddelverket sendt inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering. Dokumentasjonspakken inkluderer derfor kun dokumentasjonsgrunnlag for klinisk effekt og sikkerhet av Ledaga, samt en budsjettkonsekvensanalyse.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Mycosis fungoides (MF) er en sjelden form for lymfekreft i huden (kutant T-cellelymfom) forårsaket av T-lymfocytter. Typiske symptomer er kløende, flate, tynne, avgrensede forandringer i huden. En andel pasienter utvikler etter hvert svulster i huden, og spredning til lymfeknuter. MF oppstår omkring 60-års alder og har ofte et kronisk og langvarig forløp, og er derfor en sykdom mange dør med og ikke av. Prognosen til pasienter med MF er varierende og avhenger av sykdomsstadium. Sykdommen MF i stadium IA har normale leveutsikter. Prognosen er betydelige dårligere hos pasienter i utbredt fase.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og det er ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Det er estimert at rundt 250–300 pasienter lever med mycosis fungoides i Norge i dag. Om lag 15 nye pasienter blir diagnostisert årlig. Av disse vil om lag 50 % kunne være aktuelle for behandling med Ledaga én eller flere ganger i sitt sykdomsforløp. Det er estimert at om lag 50 pasienter er aktuelle for behandling med Ledaga hvert år i Norge.

Behandling med klormetin

Indikasjon

Preparatet er en gel-formulering med virkestoffet klormetin til utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter.

Virkningsmekanisme

Klormetin er et alkyliserende cytostatikum, en sennepsgassanalog, som virker ved å binde til DNA og hemme DNA replikasjon. Som et resultat hemmer klormetin hurtigvoksende kreftceller.

Dosering

Et tynt lag av klormetin skal appliseres én gang daglig på berørte områder av huden. Behandling med klormetin bør stoppes ved enhver grad av sårdannelse eller blemmer på huden, moderat alvorlig eller alvorlig dermatitt (f.eks. markert rødhet i huden med ødem).

Bivirkninger

Bivirkninger som forekommer oftest ved bruk av klormetin er hudrelaterte og inkluderer dermatitt, kløe, hudinfeksjoner, sårdannelse og blemmer på huden, hyperpigmentering av huden og kutane overfølsomhetsreaksjoner.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger nasjonale og europeiske behandlingsretningslinjer for behandling av mycosis fungoides utgitt av Helsedirektoratet og European Society for Medical Oncology (ESMO).

Ved tidlige stadier av sykdommen anbefales lokale terapiformer som topikale steroider eller lysbehandling. I senere faser vil pasienter få systemisk behandling som inkluderer behandling med interferon- α eller beksaroten. I tillegg er ekstrakorporal fotoferease et alternativ. Behandling av mycosis fungoides fører sjelden til helbredelse, og behandlingsmålet er derfor å oppnå sykdomskontroll. Selv om behandlingen gir bedring, forventes tilbakefall etter noe tid. Mens behandling av tidlige stadier ofte initieres hos hudleger, vil behandling av utbredt sykdom i hovedsak være i regi av onkolog. Ledaga vil være et alternativ til annen lokal behandling.

Effektdokumentasjon

Komparator

I studien sammenlignes effekt og sikkerhet av Ledaga med en lignende formulering som også inneholder klormetin. Denne komparatoren er ikke representativ for behandling i norsk klinisk praksis.

Klormetin er et gammelt virkestoff, og en topikal behandling med dette legemiddelet fikk første gang MT for behandling av MF i Frankrike i 1949. Effektdokumentasjonen for Ledaga er basert på data fra to studier som sammenligner effekt og sikkerhet av Ledaga med en lignende formulering som også inneholder klormetin. Data fra den randomiserte, aktivt kontrollerte fase II-studien (studie 201) som inkluderte 260 pasienter med MF i stadium IA-IIA, er levert til denne metodevurderingen. Studien viste at behandling med klormetin forbedret hudsymptomer (komplett respons: 14 %, partiell respons: 45 %) sammenlignet med baseline hos aktuell pasientpopulasjon.

En begrensning med innsendt klinisk dokumentasjon er valg av komparator i 201-studien. Klormetin 0,02 % salve er ikke klinisk relevant med tanke på behandling i norsk klinisk praksis, ettersom den ikke er tilgjengelig. Det har ikke vært mulig å vurdere relativ effekt sammenlignet med placebo. Recordati undersøkte derfor muligheten til å utføre en indirekte sammenligning mot klinisk relevante komparatorer, men konkluderte med at ingen robust analyse kunne foretas basert på evidens fra et systematisk litteratursøk (SLR). I tillegg til at det ikke var mulig å forankre indirekte behandlingssammenligninger, viste identifiserte studier fra SLR en betydelig heterogenitet mellom pasientpopulasjoner, behandlingsregimer og definisjoner av utfallsmål. På bakgrunn av dette kan ikke Legemiddelverket vurdere relativ effektstørrelse mot placebo eller andre aktuelle behandlinger i tidlige stadier av MF.

Helseøkonomi

Kostnader

Årlig kostnad er beregnet til om lag 200 000 kroner eks mva per år basert på pasienter i tidlig sykdomsfase og estimert behandlingstid pr år på ca 39 uker, men det er knyttet usikkerhet til legemiddelforbruk, behandlingsvarighet og frekvensen av rebehandling med Ledaga. Dette er parametere som kan påvirke legemiddelkostnadene per pasient i betydelig grad.

Budsjettkonsekvenser

I forenklete budsjettberegninger er det estimert at behandling med klormetin for 48 pasienter vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 12 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Pasientpopulasjonen utgjøres hovedsakelig av pasienter i sykdomsstadium IA-IIA, men inkluderer også et fåtall pasienter med utbredt sykdom (IIB-IVB). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at det er et biologisk rasjonale for at behandling med klormetin vil forbedre hudsymptomer hos pasienter med utbredt sykdom. Klinikerne er godt kjent med behandlingsprinsippet med sennepsgass, da det tidligere har vært etablert behandling. Recordati har imidlertid ikke vist mereffekt av behandlingen. Til dette er innsendt dokumentasjon mangelfull. Studie 201 er ikke egnet til å vise relativ effekt av klormetin sammenlignet med andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom.

Pristilbud

Recordati har 16.03.2021 bekreftet at maksimalpriser skal ligge til grunn for beslutning.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
466667	160 mcg/g, 60 g gel	19 450,60	N/A

Dette tilsvarer en månedskostnad på 27 708 NOK med maks. AUP inkl. mva. Månedskostnaden er beregnet med dosering 2,81 g/dag i henhold til metodevurderingen basert på gjennomsnittsdosering beskrevet for studie 201. Årskostnaden for Ledaga blir om lag 332 500 NOK maks AUP inkl. mva. for et helt års behandling. Med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 39,3 uker (fra studie 201), blir legemiddelkostnad per pasient 250 600 NOK basert på maks AUP inkl. mva¹. Metodevurderingsrapporten beskriver imidlertid at beregning av gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studien er gjort før alle pasientene hadde avsluttet behandlingen, og kan derfor være noe underestimert.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det eksisterer per i dag ingen konkurranse som omfatter legemidler innenfor dette bruksområdet.

Informasjon om refusjon av klormetin (Ledaga) i andre land

Sverige: Ledaga har ikke subvention.

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20150530000019>

Danmark: Under vurdering (Medisinrådet venter på endelig søknad fra selskapet).

<https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/chlormethin-ledaga-kutant-t-cellelymfom>

England (NICE): Metodevurdering av chlormethine pågår. Forventet ferdig 18. august 2021.

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10481>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Mycosis fungoides er en sjelden form for lymfekreft i huden (kutant T-cellelymfom) forårsaket av T-lymfocytter. MF oppstår omkring 60-års alder og har ofte et kronisk og langvarig forløp, og er derfor en sykdom mange dør med og ikke av.

Legemiddelverket vurderer at det er et biologisk rasjonale for at behandling med klormetin vil forbedre hudsymptomer hos pasienter med utbredt sykdom. Recordati har imidlertid ikke vist mereffekt av behandlingen. Innsendt dokumentasjon er mangelfull og ikke egnet til å vise relativ effekt av klormetin sammenlignet med andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom.

Med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 39,3 uker (fra studie 201), er legemiddelkostnadene per pasient beregnet til 250 600 NOK basert på maks AUP inkl. mva.

Fagdirektørene anbefaler at klormetin (Ledaga) ikke innføres for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

Tilgjengelig dokumentasjon er mangelfull og viser ikke mereffekt av behandlingen, og prisen er høy.

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

Vedlegg og lenker:

¹ Tallet avviker fra Legemiddelverkets pga at Legemiddelverket oppgir kostnad eks.mva, mens SI har inkl mva

1. Følgerev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_096_Klormetin_Ledaga_MF%20type%20CTCL_%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 06.04.2021

Sak til beslutning: ID2018_096: Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_096: Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 29.03.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2018_096 Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.09.2018
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22.10.2018
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	03.03.2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20.09.2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03.07.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	12.03.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	252 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 243 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	02.03.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10.03.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.03.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	24.03.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	22 dager hvorav 6 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 16 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	24.03.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	06.04.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 24. mars 2021

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

ID2018_096: Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 12.03.2021 fra Legemiddelverket med oppsummering av effekt, behandlingstkostnader og budsjettkonsekvenser av Ledaga i henhold til bestilling i ID2018_096 og godkjent preparatomtale. Ledaga er en gelformulering til bruk på huden, som inneholder sennepsgassanalogen klormetin.

Det er ikke beregnet alvorlighetsgrad for mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter (MF). MF oppstår omkring 60-årsalder, og prognosen til pasienter med MF er varierende og avhenger av sykdomsstadium. Pasienter med MF i stadium IA har normale leveutsikter. Prognosen er betydelige dårligere hos pasienter i utbredt fase. For de fleste pasienter er MF en plagsom sykdom forbundet med tydelige symptomer i huden over mange år (kløe, utslett, sårddannelser og smerter).

Ifølge metodevurderingen er klormetin «ikke en kurativ behandling, men effekt i form av å bedre hudsymptomer, påvirke tid i remisjon og tid til ny behandling vil være av klinisk verdi hos pasienter som responderer på og tolerer behandlingen. Dette anses av klinikere Legemiddelverket har kontaktet som en betydelig fordel for aktuell pasientpopulasjon, siden mange pasienter opplever vanskelig håndterbare hudutslett og kraftig kløe i huden også i tidlige stadier av sykdommen.»

Om lag 48 pasienter er aktuelle for behandling med Ledaga hvert år i Norge.

Pristilbud

Recordati har 16.03.2021 bekreftet at maksimalpriser skal ligge til grunn for beslutning i Nye metoder.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
466667	160 mcg/g, 60 g gel	19 450,60	N/A



Dette tilsvarer en månedskostnad på 27 708 NOK med maks. AUP inkl. mva. Månedskostnaden er beregnet med dosering 2,81 g/dag i henhold til metodevurderingen basert på gjennomsnittsdosering beskrevet for studie 201. Årskostnaden for Ledaga blir om lag 332 500 NOK maks AUP inkl. mva. for et helt års behandling. Med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 39,3 uker (fra studie 201), blir legemiddelkostnad per pasient 250 600 NOK basert på maks AUP inkl. mva. Metodevurderingsrapporten beskriver imidlertid at beregning av gjennomsnittlig behandlingsvarighet i studien er gjort før alle pasientene hadde avsluttet behandlingen, og kan derfor være noe underestimert.

Kostnadseffektivitet

Det er uvisst om behandling med klormetin er kostnadseffektiv behandling.

Legemiddelverket vurderer at det er biologisk rasjonale for at behandling med klormetin vil forbedre hudsymptomer hos pasienter med utbredt sykdom. Leverandøren har imidlertid ikke lagt fram dokumentasjon som viser mereffekt av behandlingen sammenlignet med andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom. Etablering av relativ effekt vs. placebo eller mot andre behandlingsalternativer har ikke vært mulig. I tillegg er det knyttet usikkerhet til behandlingsslengde, legemiddelforbruk og frekvensen av re-behandling med klormetin, noe som kan ha en vesentlig betydning for legemiddelkostnad per pasient.

Legemiddelverket vurderer at behandling med klormetin vil kunne forskyve, men ikke fortrenge, annen behandling.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at 48 pasienter vil være aktuelle for behandling med klormetin i det femte budsjettåret. Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med klormetin (Ledaga) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på rundt 12 millioner NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	12 137 174 NOK

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom klormetin besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.04.2021, kan Ledaga forskrives fra beslutningstidspunktet, da leverandøren ønsker at maksimalpris legges til grunn for beslutningen. Det eksisterer per i dag ingen konkurranse som omfatter legemidler innenfor dette bruksområdet.

Informasjon om refusjon av klormetin (Ledaga) i andre land

Sverige: Ledaga har ikke subvention.

<https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20150530000019>

Danmark: Under vurdering (Medicinrådet venter på endelig søknad fra selskapet).

<https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/chlormethin-ledaga-kutant-t-cellelymfom>

England (NICE): Metodevurdering av chlormethine pågår. Forventet ferdig 18. august 2021.

<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10481>

Skottland: Ingen informasjon tilgjengelig.



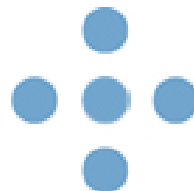
Oppsummering

Det er ikke kjent om behandling med klormetin er mer effektiv enn andre behandlingsalternativer ved tidlig sykdom eller om klormetin ved MF-type kutant T-cellelymfom er kostnadseffektiv behandling. Det antas at årskostnad per pasient, gitt 39,3 ukers behandlingsvarighet, er om lag 250 600 NOK med maks AUP inkl. mva. Med 48 behandlede pasienter årlig gir dette budsjettkonsekvenser på om lag 12 millioner NOK.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	02.03.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	10.03.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.03.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	24.03.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	22 dager hvorav 6 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 16 dager.	



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 041 – 2021 ID2019_114 Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_114 Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednisolon innføres til behandling av førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_114 Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).*

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_114 Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednisolon innføres til behandling av førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført hurtig metodevurdering i henhold til bestilling *ID2019_114 Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)*, og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Adcetris. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Takeda.

Adcetris er fra før godkjent til behandling av pasienter med tilbakefall av systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Lymfom er den vanligste formen for kreft i blod- og lymfesystemet og oppstår i kroppens lymfeceller. Maligne lymfomer deles i to hovedgrupper; Hodgkins lymfom og Non-Hodgkin lymfom. Ifølge Kreftregisterets årsrapport fra 2018 var det 1 232 personer som fikk diagnosen Hodgkin eller non-Hodgkin lymfom i 2018, hvorav 1 078 personer ble diagnostisert med sistnevnte. Non-Hodgkin lymfom (NHL) er en samlebetegnelse for rundt 25 forskjellige undertyper av lymfekreft, som inkluderer blant annet B-cellelymfomer og T/NK-cellelymfomer. Hver enkelt undertype har ulike symptomer, sykdomsforløp og behandlinger.

En av undergruppene av T/NK-cellelymfomer er anaplastisk storcellet lymfom (ALCL), en rasktvoksende og aggressiv sykdom med hyppig forekomst av tilbakefall etter behandling. ALCL er relativt sjelden og utgjør rundt to prosent av lymfekrefttilfellene i Norge og deles inn i to undergruppene kutan ALCL og systemisk ALCL (sALCL). Det finnes 2 varianter av sALCL, ALK-positiv og ALK-negativ lymfomer. Prognosen for sALCL er svært avhengig av hvilken ALK subtype den tilhører, pasientenes alder og International Prognostic Index (IPI) score. Pasienter med ALK-negativ lymfom har en dårligere prognose enn de med ALK-positiv lymfom.

Klinisk presenterer sALCL seg ofte i stadium III eller IV ved B-symptomer som er ikke-spesifikke systemiske symptomer som kan assosieres med tilstedeværelsen av et lymfom.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at sALCL er alvorlig. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at sALCL for denne populasjonen behandlet med CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vincristin og prednisolon), har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med ubehandlet sALCL. Det estimeres av Takeda at pasientpopulasjonen med sALCL utgjør om lag 15-19 pasienter årlig. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med estimerer at det vil være i snitt 17 pasienter som får diagnosen sALCL hvert år og som er aktuelle for førstelinjebehandling med Adcetris i kombinasjon med CHP (cyklofosamid, doksorubicin og prednisolon). Det vil være pasienter med dårlig prognose som er aktuelle for behandling med brentuksimabvedotin (BV) + CHP, mens de med bedre prognose vil få CHOP/CHOEP. Hvor mange som er aktuell for behandling med kombinasjonen BV+CHP er noe usikkert.

Behandling med brentuksimabvedotin (Adcetris)

Indikasjon

Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednisolon til voksne pasienter med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

Adcetris har flere andre indikasjoner som ikke er omtalt i denne vurderingen.

Virkningsmekanisme

Antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) avgir et antineoplastisk middel som fører til selektiv apoptotisk celledød i CD30+- tumorceller. Binding av ADC til CD30 initierer internalisering av ADC-CD30-komplekset, som deretter går inn i lysosomet. Inne i cellen frigjøres virkestoffet

MMAE. Binding av MMAE til tubulin forstyrrer mikrotubulinetverket i cellen, induserer cellesyklusstans og fører til apoptose av tumorcellen.

Dosering

Anbefalt dose i kombinasjon med kjemoterapi (CHP) er 1,8 mg/kg administrert som en i.v. infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke i 6-8 sykluser. Primærprofylakse med kolonistimulerende faktor (G-CSF) anbefales fra 1. dose.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene er blant annet nøytropeni, anemi, infeksjon, feber, fatigue og gastrointestinale bivirkninger som diare, kvalme, brekninger, forstoppelse og magesmerter. BV-relaterte alvorlige bivirkninger som forekom hos ≥ 2 % av pasientene i BV+CHP armen var febril nøytropeni (11 %), pneumoni (4 %), og nøytropeni og sepsis (2 % hver)

Det henvises til preparatomtalen for Adcetris for ytterligere beskrivelse.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det finnes nasjonale behandlingsretningslinjer for sALCL utgitt av Helsedirektoratet. Behandlingsmålet er kurativt. Ved aggressiv T-celle lymfom er primærbehandling med CHOP-basert kjemoterapi hver 14. eller 21. dag i 6 sykluser vanligst. Etoposid kan gis som tillegg til CHOP hos pasienter som ifølge klinkere vil tåle det og som er yngre enn 60 år.

Klinikere som Legemiddelverket har hatt kontakt med har påpekt at CHOP-21 er standard hos eldre mens yngre gjerne behandles med CHOP-14. Etoposid i tillegg til CHOP-14 (CHOEP-14) vurderes ved utbredt sykdom og dersom det anses som tolerabelt.

Plasseringen av BV+CHP i behandlingsalgoritmen er for pasienter med ubehandlet sALCL. Standardbehandling for denne indikasjonen er CHOP-21 og CHOP-14 med eller uten etoposid (CHOEP-21 og CHOEP-14). Dermed vil det være disse aktive behandlingene som fortrenses.

Effektdokumentasjon

Den randomiserte, dobbeltblindende, placebokontrollerte fase III-studien ECHELON-2 ligger til grunn for markedsføringstillatelsen og som dokumentasjon for denne metodevurderingen. I studien ble BV i kombinasjon med CHP (cyklofosamid, doksorubicin, og prednisolon sammenlignet med CHOP (cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon) hos pasienter med sALCL (N=316). 3-årsoppfølgingsdata viste at 65,5 % av pasientene i BV+CHP og 50,2 % i CHOP ikke hadde opplevd en PFS-hendelse. Det ble demonstrert signifikant lengre tid til progresjon, død eller etterfølgende behandling i BV+CHP sammenlignet med CHOP (HR=0,59; 95 % KI: 0,42-0,84; p=0,0031). For OS viste 3-årsoppfølgingsdata at 81,3 % av pasientene i BV+CHP og 72,3 % i CHOP armen fortsatt var i live.

De vanligste forekommende behandlingstrengende bivirkninger (uansett årsak) i BV+CHP armen i studien var: kvalme, perifer sensorisk nevropati, nøytropeni, diaré, forstoppelse, brekning, fatigue og alopesi. Nivå av kvalme, perifer sensorisk nevropati, diaré, brekning og fatigue var litt høyere i intervensjonsarmen enn det som ble observert i komparatorarmen.

Legemiddelverket mener at effekten av Adcetris i kombinasjon med CHP er godt dokumentert.

Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er cyklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon (CHOP) og CHOP med etoposid (CHOEP). Ettersom tilleggseffekt av etoposid for sALCL pasienter ifølge klinikere ikke er dokumentert i en randomisert studie, vil hovedfokus være på CHOP siden det for denne komparatoren foreligger en head-to-head studie.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til Takeda, bortsett fra følgende:

- Endrer fra PH (generalisert gamma) til individuell parametrisering for PFS. Begge behandlingsarmene parametriseres med generalisert gamma funksjoner.
- Endrer fra PH (generalisert gamma) til individuell parametrisering for OS; lognormal for CHOP og loglogistisk for BV+CHP.
- Nyttegevinst ved konsoliderende HMAS ekskluderes.
- Tidshorisonen endres fra 30 til 45 år.
- Antall sykluser ved påfølgende behandling med brentuksimabvedotin endres fra 8,23 til 6 sykluser.
- Andeler av pasienter som får konsoliderende HMAS endres fra 23 % og 13 % for henholdsvis BV+CHP og CHOP til 60 % i begge behandlingsarmene.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Adcetris i kombinasjon med CHP sammenlignet med CHOP:

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Adcetris (brentuksimabvedotin) i kombinasjon med CHP vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 10 millioner NOK (LIS-AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

I Legemiddelverkets hovedanalyse er ICER [REDACTED] (LIS-AUP) per QALY. Legemiddelverket mener det er usikkerhet knyttet til ekstrapolering av effektdata på grunn av manglende data og anslag fra klinikere. I scenarioanalyser har Legemiddelverket demonstrert hvordan kostnadseffektiviteten endrer seg ved framskriving med mer konservative og optimistiske funksjoner. ICER i de alternative scenarieanalysene avviker ikke vesentlig fra ICER i hovedanalysen.

ECHELON-2 studien demonstrerte signifikant lengre tid til progresjon, død eller etterfølgende behandling i BV + CHP sammenlignet med CHOP. Dersom effekten av BV+CHP er god nok, kan trolig flere pasienter være aktuelle for konsoliderende HMAS. Legemiddelverket har ikke vurdert effekten av dette på økt ressursbruk eller forventet langtidsoverlevelse og det er noe usikkerhet forbundet med dette.

Pristilbud

Takeda har 16.2.2021 bekreftet at gjeldende maksimalpris (maks AUP) skal legges til grunn for beslutning om innføring:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
132488	Adcetris, Brentuksimab vedotin, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 50mg	37 760,20	n/a

Dette tilsvarer en kostnad pr 3-ukers syklus på 113 280,60 NOK med maks-AUP. Sykluskostnaden er beregnet for en pasient 75 kg med dosering 1,8 mg/kg. Adcetris blir administrert hver 3. uke i 6–8 sykluser i henhold til SPC. Kostnaden for én Adcetris-behandling (6-8 sykluser) er om lag 680 000 – 900 000 NOK maks-AUP. Kostnaden for cyklofosamid, doksorubicin og prednisolon er her ikke medregnet.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet vil på kort sikt ikke inngå i noen rangering. En eventuell beslutning om innføring kan tre i kraft ved beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av Brentuximabvedotin (Adcetris) i andre land

Danmark¹. Medicinrådet gjorde følgende anbefaling 24.02.21: *Medisinrådet anbefaler bruk av Brentuximab vedotin i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednisolon til pasienter med lymfekræfttypen tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som ikke kandiderer til høydosiskemoterapi (HDT) og autolog stamcelletransplantation (ASCT). Anbefalingen gjelder også pasienter på 60 år eller eldre, som kandiderer til HDT og ASCT.*

Sverige: ingen informasjon om Adcetris til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

England (NICE/NHS): *Brentuximab vedotin with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP) is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated systemic anaplastic large cell lymphoma in adults. It is only recommended if the company provides brentuximab vedotin according to the commercial arrangement. 12.8.2020*²

Vurdering fra fagdirektørene

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

Systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL) er en alvorlig sykdom og Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på om lag 13 QALY for denne populasjonen behandlet med CHOP.

Det anslås at 17 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling med Adcetris i kombinasjon med CHP hvert år i Norge.

Effekt og sikkerhet av Adcetris i kombinasjon med CHP er dokumentert i den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindende fase III-studien ECHELON-2, der Adcetris i kombinasjon med CHP ble sammenlignet med CHOP. Studien viste at Adcetris i kombinasjon med CHP ga en forlenget progresjonsfri- og totaloverlevelse sammenlignet med CHOP. Legemiddelverket mener at effekten av Adcetris i kombinasjon med CHP er godt dokumentert.

Legemiddelverket har beregnet at merkostnad for behandling med Adcetris i kombinasjon med CHP sammenlignet med CHOP ved bruk av LIS-priser er [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett (LIS AUP) vil være om lag [REDACTED] inkl. mva i det femte budsjettåret.

¹ <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/brentuximab-vedotin-adcetris-voksne-cd30-positive-ptcl-patienter>

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta641/chapter/1-Recommendations>

Fagdirektørene anbefaler at brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednisolon, innføres til behandling av førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

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

Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_114_Brentuksimab_Adcetris_kombinert_med_cyklofosamid_doksorubicin_og_prednisolon_ved_forstelinjebehandling_av_voksne_pasienter_med_systemisk_anaplastisk_storcellet_lymfom_\(sALCL\)_%20-%20hurtigmetodevurdering_kun_offentlig_versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_114_Brentuksimab_Adcetris_kombinert_med_cyklofosamid_doksorubicin_og_prednisolon_ved_forstelinjebehandling_av_voksne_pasienter_med_systemisk_anaplastisk_storcellet_lymfom_(sALCL)_%20-%20hurtigmetodevurdering_kun_offentlig_versjon.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 01.03.2021

Sak til beslutning: ID2019_114: Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom

Herved oversendes en sak til beslutning ID2019_114: Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 26.02.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2019_114

Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med cyklofosfamid, doksorubicin og prednisolon til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	24.10.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	16.12.2019 – 26.10.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	16.12.2019 – 16.09.2020 – 29.10.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16.07.2020 – 28.09.2020-20.11.2020-26.11.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	12.02.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	211 dager hvorav 40 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 171 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	20.01.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.02.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.02.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	17.02.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	29 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	18.02.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	01.03.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 17. februar 2021

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

ID2019_114: Brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med syklofosamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering av 12.12.2020 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighetsgrad ved bruk av brentuksimabvedotin (Adcetris) i tråd med bestilling ID2019_114, brentuksimabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med syklofosamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)» og godkjent preparatomtale.

I metodevurderingen er Brentuksimabvedotin i kombinasjon med syklofosamid, doksorubicin og prednison (CHP) sammenlignet med kjemoterapi (syklofosamid, doksorubicin, vinkristin og prednisolon, CHOP).

Om lag 17 pasienter er årlig aktuelle for behandling med førstelinjebehandling med kombinasjonsbehandlingen Adcetris + syklofosamid, doksorubicin og prednisolon (CHP) hvert år i Norge.

Tidligere beslutninger om at brentuksimab (Adcetris) kan innføres:

Beslutningsforum for nye metoder besluttet

- 23.2.2015 at Brentuksimabvedotin (Adcetris®) kan innføres til behandling av pasienter med tilbakefall av CD30 positiv Hodgkin lymfom og storcellet anaplastisk non-Hodgkin lymfom. (ID2014_002)
- 2.2.2018 at Brentuksimab vedotin (Adcetris®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med CD30+ Hodgkins lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon. (ID2017_003)

Beslutningsforum for Nye metoder besluttet 19.11.18 at Brentuksimabvedotin (Adcetris) ikke innføres til behandling av pasienter med CD30+ kutan T-celle lymfom (ID2017_075).



Pristilbud

Takeda har 16.2.2021 bekreftet at gjeldende maksimalpris (maks AUP) skal legges til grunn for beslutning om innføring:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
132488	Adcetris, Brentuksimab vedotin, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 50mg	37 760,20	n/a

Dette tilsvarer en kostnad pr 3-ukers syklus på 113 280,60 NOK med maks-AUP. Sykluskostnaden er beregnet for en pasient 75kg med dosering 1,8 mg/kg. Adcetris blir administrert hver 3. uke i 6–8 sykluser i henhold til SPC. Kostnaden for én Adcetris-behandling (6-8 sykluser) er om lag 680 000 – 900 000 NOK maks-AUP. Kostnaden for syklofosamid, doksorubicin og prednison er her ikke medregnet.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til metodevurderingen av 12.2.2021 hvor Legemiddelverkets beregninger fremkommer. Legemiddelverket har gjort beregning av kostnadseffektivitet når LIS-priser på øvrige legemidler i analysen legges til grunn. Resultatene når LIS-priser legges til grunn skiller seg ikke nevneverdig fra hovedanalysen. Leverandøren har valgt å tilby Adcetris til maksimalpris.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (ICER)
Maks AUP uten mva.	414 000 NOK/QALY
LIS pris mottatt uten mva	n/a

Legemiddelverket har beregnet at prognosetapet for denne populasjonen med sALCL er ca. 13 QALYs. Sykehusinnkjøp mener merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår ved behandling med Adcetris trolig ligger innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling til denne populasjonen.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til metodevurderingen av 12.2.2020 hvor Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen som følge av kun legemiddelkostnader av Adcetris i kombinasjon med CHP og CHOP ved førstelinjebehandling (med maks AUP) vil være om lag 11 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet vil på kort sikt ikke inngå i noen rangering. En eventuell beslutning om innføring kan tre i kraft ved beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av Brentuksimabvedotin (Adcetris) i andre land

Danmark: Forventet dato for Medicinrådets anbefaling: 24. februar 2021¹. Medicinrådet har vurdert legemidlets verdi 27.1.2021: Medicinrådet vurderer, at brentuximab vedotin + CHP har en merværdi af ukendt størrelse sammenlignet med CHOP. Kategoriseringen gælder:

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/brentuximab-vedotin-adcetris-voksne-cd30-positive-ptcl-patienter>



- eldre ≥ 60 år med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som kandiderer til HDT og ASCT.
- voksne (uanset alder) med tidligere ubehandlet systemisk anaplastisk storcellet T-cellelymfom, som ikke kandiderer til HDT og ASCT.

Medisinrådet finder, at den samlede værdi af brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med cyclophosphamid, doxorubicin, vincristin, etoposid og prednisolon (CHOEP) ikke kan kategoriseres for voksne < 60 år med tidligere ubehandlet sALCL som kandiderer til HDT og ASCT.

Medisinrådet finder, at den samlede værdi af brentuximab vedotin i kombination med CHP sammenlignet med CHOP ikke kan kategoriseres for voksne med ALK-positiv sALCL og lav IPI-score.

Sverige: ingen informasjon om Adcetris til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)

England (NICE/NHS): Brentuximab vedotin with cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone (CHP) is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated systemic anaplastic large cell lymphoma in adults. It is only recommended if the company provides brentuximab vedotin according to the commercial arrangement. 12.8.2020²

Oppsummering

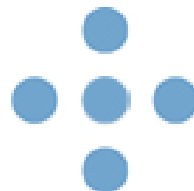
Beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) ved brentuximabvedotin (Adcetris) i kombinasjon med syklofosfamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL), er trolig innenfor hva som normalt anses som kostnadseffektiv behandling.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	20.1.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	3.2.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	16.2.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	17.2.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	29 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.	

² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta641/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 042 – 2021 ID2019_105 Darolutamid (Nubeqa) til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_105 Darolutamid (Nubeqa) til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Darolutamid (Nubeqa) innføres til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.
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 tas i bruk fra avtalestart som er 01.07.2021.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_105 Darolutamid (Nubeqa) til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.*

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_105 Darolutamid (Nubeqa) til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at darolutamid (Nubeqa) innføres til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.

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

Legemiddelet skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra avtalestart som er 01.07.2021.

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 (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling ID2019_105: Darolutamid (Nubeqa) innføres til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom. Legemiddelverket har oppsummert og vurdert effekt, sikkerhet og legemiddelkostnader ved bruk av darolutamid i henhold bestilling og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Bayer AB (Bayer).

I dokumentasjonsgrunnlag for metodevurderingen leverte Bayer en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor darolutamid i kombinasjon med standardbehandling, ble sammenlignet med standardbehandling alene, hos voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom. Basert på metodevurderingen *ID2018_014 Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC)*, beslutning om innføring av Erleada (apalutamid), publiserte metaanalyser og tilbakemeldinger om antagelse av klinisk likeverdighet, har Legemiddelverket

valgt å gjennomføre en forenklet metodevurdering av darolutamid. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt CUA, men vurdert effekten fra den pivotale kliniske studien innsendt av Bayer. Metodevurderingen presenterer dermed resultater fra den pivotale kliniske studien for darolutamid, oppsummering av publiserte metaanalyser som vurderer relativ effekt mellom darolutamid og andre relevante komparatorer, samt en sammenligning av legemiddelkostnadene for darolutamid og apalutamid.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Kreft i blærehalskjertelen (prostatakreft) er i dag den hyppigste kreftformen hos menn i Norge og utgjorde ca. 28 % av alle nye krefttilfeller hos menn i perioden 2014-2018. I 2019 fikk 4820 menn prostatakreft i Norge og 926 menn døde av prostatakreft i 2018. Det er fremdeles uklart hvorfor prostatakreft oppstår, men blant annet alder, arv, hormoner, kost, miljø og livsstil ser ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. 10 % av prostatakrefttilfellene har bakgrunn i arvelig disposisjon. Forekomsten av prostatakreft er klart høyest hos eldre menn, og svært få menn under 55 år utvikler prostatakreft. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at norske pasienter med kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft har en gjennomsnittsalder på 74 år.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap på ca. 6-7 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med antyder at det lever om lag 3000 pasienter med kastrasjonsresistent prostatakreft i Norge i dag, og at 50-100 nye pasienter med nmCRPC årlig vil være aktuelle for behandling med darolutamid (eller tilsvarende androgenresistente antiandrogen) i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT). Det er beheftet usikkert til det estimerte antallet pasienter.

Behandling med darolutamid

Darolutamid fikk markedsføringstillatelse i mars 2020, og ble med dette det tredje virkestoffet av androgenresistente antiandrogen med godkjent indikasjon til behandling av nmCRPC, hvor det er høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom/høyrisiko nmCRPC. Alle tre legemidlene gis i kombinasjon med ADT. De tre virkestoffene er enzalutamid, apalutamid og darolutamid.

Indikasjon

Darolutamid er indisert til voksne menn til behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.

Virkningsmekanisme

Darolutamid er en oralt administrert androgenreseptor-hemmer. Darolutamid bindes til reseptorer i tumorceller, og hindrer dermed testosteron og andre mannlige kjønnshormoner (androgen) å binde seg til disse reseptorene. Siden tumorcellene er avhengige av aktiverte androgenreseptorer for å overleve og vokse, vil blokkering av disse reseptorene stoppe celledeling og medføre celledød for tumorcellene.

Dosering

Anbefalt dosering av darolutamid er 600 mg (to 300 mg tabletter) administrert to ganger daglig. Ved toksisitet grad ≥ 3 eller uakseptabel bivirkning skal behandlingen seponeres eller reduseres til 300 mg to ganger inntil symptomene bedres. Behandlingen kan deretter gjenopptas med en

dose på 600 mg to ganger daglig. Dosereduksjon som gir doser mindre enn 300 mg to ganger daglig anbefales ikke, da effekten ikke har blitt fastslått. Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrisettende hormonanalog (GnRH-analog) skal fortsette under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Bivirkninger

Den hyppigst observerte bivirkningen er fatigue/astenitilstander (15,8 %). Andre svært vanlige bivirkninger ($\geq 1/10$) er: redusert antall nøytrofile, økt bilirubin og økt ASAT. Andre vanlig observerte bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) er: iskemisk hjertesykdom, hjertesvikt, utslett, smerter i ekstremitet, muskler og skjelett, og frakturer.

For utfyllende informasjon om darolutamid henvises til preparatomtalen til Nubeqa.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakraft*» fra Helsedirektoratet, sist oppdatert 17. november 2020. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at norske klinikere forholder seg til EAU-guidelines (European Association of Urology – den europeiske urologiforeningen) og at de oppdaterte norske retningslinjene nå i stor grad er i tråd med denne. Primærbehandling av prostatakraft er radikal prostatektomi (kirurgisk fjerning av prostatakjertelen) og radikal strålebehandling. Videre behandling med medikamentell/ kjemisk kastrasjon fjerner/hemmer testosteronets vekststimulerende effekt på kreftcellene. Denne behandlingen omtales også som androgen deprivasjonsterapi (ADT).

Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet (f.eks. fra binyrene) eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går da over fra den kastrasjonsfølsomme fasen til kastrasjonsresistent fase, og PSA-stigning er ofte første tegn på dette. Det har de siste årene tilkommet flere nye legemidler til bruk hos pasienter med kastrasjonsresistent sykdom. Ved PSA-doblingstid på < 10 måneder er det dokumentert at disse legemidlene bidrar til å forsinke utviklingen av metastaser. De tre legemidlene enzalutamid, apalutamid, og darolutamid, har alle MT for behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC). Disse legemidlene gis når sykdommen har gått over til kastrasjonsresistent fase, men hvor det ennå ikke har oppstått/er påvist metastaser.

Av disse er apalutamid (Erleada) besluttet innført til rutinemessig bruk i norske sykehus til behandling av nmCRPC (ID2018_014), og inngår nå i kombinasjon med ADT, som behandling for aktuelle pasienter i den kastrasjonsresistente ikke-metastatiske fasen.

Enzalutamid er besluttet ikke innført til denne pasientgruppen, da det ikke var vist overlevelsesegevinst ved bruk av legemidlet i ikke-metastaserende stadium i den relevante metodevurderingen ID2018_034.

Effektdokumentasjon

Komparator

Dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for markedsføringstillatelsen og denne metodevurderingen er basert på den randomiserte, placebo-kontrollerte, dobbelt-blindete fase III-studien ARAMIS, hvor behandling med Nubeqa i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT), bestående av gonadotropinfrisettende hormonanaloger eller orkiektomi, ble sammenlignet med ADT alene. Pasienter med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft, og med høy risiko for å utvikle metastaser ble inkludert i studien.

Resultater fra ARAMIS-studien viste en signifikant lengre metastasefri overlevelse (MFS) ved bruk av Nubeqa i kombinasjon med ADT (median MFS 40,4 måneder), sammenlignet med ADT alene

(median MFS 18,4 måneder) (datakutt september 2018). Den fordelaktige effekten av Nubeqa +ADT på MFS var konsistent for alle subgrupper. OS-data ved tidspunkt for hovedanalysen (november 2019) er umodne, men signifikante. Analyser av OS-data, ujustert for crossover, viser en HR for død på 0,685 (KI: 0,53–0,88) sammenlignet med placebo+ADT.

De tre legemidlene enzalutamid, apalutamid og darolutamid er ikke sammenlignet direkte med hverandre i kliniske studier. Det foreligger imidlertid metaanalyser med indirekte sammenligninger med hensyn til effekt og sikkerhet mellom de tre overnevnte behandlingene. Metaanalysene viser at det ikke foreligger statistisk signifikant forskjeller mellom de tre legemidlene verken når det gjelder metastasefri overlevelse (MFS), for total overlevelse (OS) eller bivirkninger. I siste oppdatering av EAU-guidelines fra 2020 er enzalutamid, apalutamid og darolutamid likestilt for behandling av pasienter med nmCRPC og PSA-doblingstid på <10 måneder for å forsinke tid til metastase.

Helseøkonomi

Kostnader

Behandling med Nubeqa er dyrere enn behandling med Erleada når legemiddelkostnaden er basert på maksimal AUP ekskl. mva.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen

Pristilbud

Leverandøren, Bayer, har 09.02.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP mva.	inkl.
063426	Nubeqa tabletter 300 mg, 112 stk	46 636,30		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg darolutamid (to tabletter à 300 mg) to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg i henhold til SPC. Årskostnaden for Nubeqa er beregnet til om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Erleada (apalutamid) er tidligere metodevurdert, og ble besluttet innført til samme indikasjon (nmCRPC) i Beslutningsforum 31.08.2020. Sykehusinnkjøp viser til at apalutamid og darolutamid nylig er vurdert som faglig likeverdige av LIS onkologi spesialistgruppe for behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft i forbindelse med forberedelser til anskaffelsen LIS 2107.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har lagt til grunn at darolutamid har sammenlignbar effekt og sikkerhetsprofil som apalutamid ved nmCRPC. Det innebærer at darolutamid ikke kan ha høyere kostnader enn apalutamid for å være et kostnadseffektivt alternativ. [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

I metodevurderingen av apalutamid la Legemiddelverket til grunn at 50-100 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for behandling med Erleada for nmCRPC. Det antas ingen endring i

pasientpopulasjonens størrelse som følge av eventuell innføring av darolutamid. Innføring av darolutamid [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Apalutamid ble besluttet innført i Beslutningsforum 31.08.2020, og behandlingen kunne tas i bruk fra 01.10.2020. Darolutamid er vurdert som faglig likeverdig med apalutamid. Ved en eventuell positiv beslutning vil derfor Nubeqa først kunne tas i bruk ved neste anbud med tentativ oppstart 01.07.2021.

Informasjon om refusjon av darolutamid (Nubeqa) i andre land

Sverige: Har ikke refusjon («EF - samtliga förpackningar av läkemedlet saknar subvention», <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20190308000018>).

Danmark: Vurdering pågår i Medicinrådet.

England: NICE har vurdert at darolutamid kan tas i bruk i NHS England.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Effekten av Nubeqa er tilstrekkelig dokumentert, og resultatene fra den pivotale kliniske studien (ARAMIS) viser at Nubeqa i kombinasjon med ADT signifikant forlenger tid til metastase for pasienter med nmCRPC, sammenlignet med behandling med ADT alene. Median MFS var 40,4 mnd i Nubeqa-armen, sammenlignet med 18,4 mnd i placebo-armen.

Darolutamid (Nubeqa) er vurdert å ha sammenlignbar effekt og sikkerhetsprofil som apalutamid (Erleada) ved nmCRPC. [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at darolutamid (Nubeqa) innføres til behandling av voksne menn med ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.

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

Legemiddelet skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra avtalestart som er 01.07.2021.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_105_Darolutamid%20\(Nubeqa\)%20-%20off.%20hurtig%20rapport.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_105_Darolutamid%20(Nubeqa)%20-%20off.%20hurtig%20rapport.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 04.03.2021

Sak til beslutning: ID2019_105_Darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_105_Darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.03.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Ellen Nilsen
Enhetsleder

NYE METODER

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

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_105: Darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC) som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.09.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18.11.2019
Tidspunkt for MT for legemidlet	22.03.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19.09.2020 – 03.12.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	25.06.2020 – 08.12.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	25.02.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	245 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 239 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	03.02.2021 – endelig rapport tilgjengelig 26.02.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.01.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	09.02.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.02.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	23 dager hvorav 6 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og 17 dager i påvente av ferdigstilt rapport fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	26.02.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	04.03.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. februar 2021

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

ID2019_105: Darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC)

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 25.02.2021, der effekt, sikkerhet og kostnader ved darolutamid er oppsummert. Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt CUA, men vurdert effekten fra den pivotale kliniske studien som innsendt av Bayer.

Erleada (apalutamid) er tidligere metodevurdert, og ble besluttet innført til samme indikasjon (nmCRPC) ved beslutning i Beslutningsforum 31.08.2020. Vi viser til at apalutamid og darolutamid nylig er vurdert som faglig likeverdige av LIS onkologi spesialistgruppe for behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft i forbindelse med forberedelser til anskaffelsen LIS 2107.

Pristilbud

Leverandøren, Bayer, har 09.02.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
063426	Nubeqa tabletter 300 mg, 112 stk	46 636,30	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg darolutamid (to tabletter à 300 mg) to ganger daglig, tilsvarende en total daglig dose på 1200 mg i henhold til SPC. Årskostnaden for Nubeqa om lag [REDACTED] LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har lagt til grunn at darolutamid har sammenlignbar effekt og sikkerhetsprofil som apalutamid ved nmCRPC. Det innebærer at darolutamid ikke kan ha høyere kostnader enn apalutamid for å være et kostnadseffektivt alternativ. [REDACTED]



Budsjettkonsekvenser

I metodevurderingen av apalutamid la Legemiddelverket til grunn at 50-100 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for behandling med Erleada for nmCRPC. Det antas ingen endring i pasientpopulasjonens størrelse som følge av eventuell innføring av darolutamid.

Budsjettkonsekvensene

Betydning for fremtidig anskaffelse

Apalutamid ble besluttet innført i Beslutningsforum 31.08.2020, og behandlingen kunne tas i bruk fra 01.10.2020. Darolutamid er indisert for en helt tilsvarende pasientpopulasjon og er vurdert som faglig likeverdig med apalutamid. Ved en eventuell positiv beslutning vil derfor Nubeqa først kunne tas i bruk i neste anbud med tentativ oppstart 01.07.2021.

Informasjon om refusjon av darolutamid (Nubeqa) i andre land

Sverige: Har ikke refusjon («EF - samtliga förpackningar av läkemedlet saknar subvention», <https://www.fass.se/LIF/product?userType=2&nplId=20190308000018>).

Danmark: Vurdering pågår i Medicinrådet.

England: NICE har vurdert at darolutamid kan tas i bruk i NHS England.

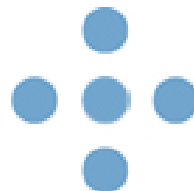
Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av darolutamid til nmCRPC. Darolutamid er vurdert som faglig likeverdig som det nylig innførte apalutamid til samme indikasjon.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	03.02.2021	Endelig rapport tilgjengelig: 26.02.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.01.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	09.02.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.02.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	23 dager hvorav 6 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma og 17 dager i påvente av ferdigstilt rapport fra Legemiddelverket. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 1 dag.	



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 043 – 2021 ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.
2. Prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Nivolumab (Opdivo) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

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 (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet Opdivo (nivolumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Opdivo i henhold til bestilling *ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS).

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Kreft i spiserøret er en relativt sjelden kreftform i Norge med i underkant av 300 nye tilfeller diagnostisert hvert år. Typiske tidlige symptomer er svelgevansker, vekttap og slimdannelse. De

to hovedformene av spiserørskreft er plateepitelkarsinom (OSCC), som utgår fra slimhinneceller, og adenokarsinom, som utgår fra kjertelvev, med en klar overvekt av adenokarsinom (ca. 80 %) i Norge. Risikofaktorer for plateepitelkarsinom inkluderer tobakk og alkohol, og insidensen har vært synkende de senere årene. Disse risikofaktorene deles med andre plateepitelkarsinomer i øre-nese-hals-regionen, og spiserørskreft forekommer gjerne i forbindelse med annen ØNH-kreft eller som senskade etter tidligere strålebehandling for kreft i overkroppen. Fordi sykdommen oftest blir diagnostisert sent i forløpet når kurativ reseksjon ikke er mulig, er prognosen dårlig. Det anslås at rundt 70 % av pasientene er inoperable. Tre ganger så mange menn som kvinner utvikler denne sykdommen.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. OSCC er en alvorlig sykdom, og siden OSCC oftest blir diagnostisert sent i forløpet når kurativ reseksjon ikke er mulig, er prognosen dårlig. Tall fra Kreftregisteret viser at relativ 5-års overlevelse for pasienter med fjernmetastaser var under 5 % i perioden 2013-2017, med noe bedre overlevelse for menn.

I Norge er gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt rundt 70 år. Median alder i studiene som legges til grunn i denne metodevurderingen er 64 år og 67 år i de to armene. Legemiddelverket har fått bekreftet at pasienter som er aktuelle for kjemoterapi, altså behandlingsalternativet som fortregnes i denne metodevurderingen, er noe yngre enn 70 år. Legemiddelverket har beregnet at inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk OSCC for denne populasjonen behandlet med taksanbasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 14-16 QALY avhengig av hvilken alder (64 og 68 år) som legges til grunn.

Pasientgrunnlag i Norge

Omtrent 80 nye pasienter blir diagnostisert med spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (OSCC) årlig. Av disse pasientene vil om lag 15 pasienter kunne være aktuelle for andrelinje-behandling med nivolumab.

Behandling med nivolumab

Indikasjon

Nivolumab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabelt, avansert, tilbakevendende eller metastatisk plateepitelkarsinom i øsofagus etter tidligere fluoropyrimidin- og platinabasert kombinasjonskjemoterapi.

Andre godkjente indikasjoner for nivolumab inkluderer behandling av melanom, ikke-småcellet lungekreft, nyrecellekarsinom, klassisk Hodgkins lymfom, plateepitelkreft i hode og hals, og urotelialt karsinom.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 på tumorceller og PD-1, slik at T-celleresponsen, inkludert antitumorresponsen, forsterkes.

Dosering

Anbefalt dose er 240 mg nivolumab som intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter annenhver uke så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. To års behandlingslengde anses vanligvis som maksimal for nivolumab.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene (≥ 10 %) er fatigue (29 %), utslett (17 %), kløe (13 %), diaré (13 %) og kvalme (12 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

Se preparatomtalen til Opdivo for utfyllende informasjon om nivolumab.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft påpeker viktigheten av å lindre plager ved lokale symptomer som dysfagi, smerter og slimdannelse, og å opprettholde en normal ernæringsfunksjon. Metastatisk spiserørskreft er ikke mulig å kurere og all behandling er palliativ med mål om å forlenge levetid og øke livskvalitet. Cellegiftbehandling i ulike kombinasjoner er anbefalt. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet bekrefter at taksaner er foretrukket behandlingsvalg i andrelinje ved plateepitelkarsinom, med noe bedre overlevelse enn beste støttebehandling. For tiden er det ingen generelle anbefalinger for videre behandlingslinjer. Behandling utover andrelinje vurderes individuelt.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på data fra ATTRACTION-3, en direkte sammenlignende, randomisert, åpen, fase III-studie. ATTRACTION-3 inkluderte 419 pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk OSCC etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Dette er den samme studien som ligger til grunn for markedsførings-tillatelsen til nivolumab for aktuell indikasjon. Minimum oppfølging ved det første datakuttet i studien, var 17,6 måneder. Median totaloverlevelse (OS) viste en signifikant forbedring på 2,5 måneder for nivolumab sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi, henholdsvis 10,9 (95 % KI: 9,2 – 13,3) og 8,4 (95 % KI: 7,2 – 9,9) måneder. Hazard ratio (HR) var 0,77 (95 % KI: 0,62 – 0,96; $p=0,019$). Fordi prognosen er så dårlig, er dette resultatet vurdert som klinisk relevant. Overlevelsedataene er relativt modne. Det var ingen signifikant forskjell i progresjonsfri overlevelse (PFS) eller objektiv responsrate (ORR) mellom behandlingsarmene. Median PFS var 1,7 måneder lengre for kjemoterapi sammenlignet med nivolumab, henholdsvis 3,4 (95 % KI: 3,0 – 4,2) og 1,7 (95 % KI: 1,5 – 2,7) måneder.

Det var stor overvekt av asiatiske (96 %) pasienter i studien; kun 18 ikke-asiatiske pasienter var inkludert. EMA konkluderte i forbindelse med utstedelsen av markedsføringstillatelsen at resultatene fra den asiatiske studiepopulasjonen er overførbare til europeisk setting, og Legemiddelverket støtter seg på disse vurderingene. Det finnes få kliniske eller epidemiologiske studier av eventuelle etniske variasjoner i plateepitelkarsinom.

Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med bekrefter at studien ellers er representativ for norske forhold, men påpeker at studiepopulasjonen nok er litt yngre og friskere (ECOG 0 og 1). ECOG status 0-1 var inklusjonskriterium i ATTRACTION-3, men fagmiljøet mener at også enkeltpasienter med ECOG 2 vil kunne få andrelinjebehandling med nivolumab i Norge.

Legemiddelverket vurderer at effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har i hovedsak lagt til grunn er de samme som i base case analysen til BMS. Se evt. metodevurderingen fra side 50 for nærmere beskrivelse av endringene.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende: Merkostnad for behandling med Opdivo (nivolumab) sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi ved å bruke maksimalpriser (maks AUP eks. mva) er:

- 844 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 629 000 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Opdivo (nivolumab) sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi:

per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
per vunnet leveår

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med Opdivo (nivolumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 5,1 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. Budsjettberegningene er usikre og forenklete

Legemiddelverkets vurdering

De to viktigste usikkerhetsmomentene i analysene er overførbarhet av resultater fra en asiatisk pasientpopulasjon til en norsk pasientpopulasjon, og modenhet av OS-data. EMA poengterer i sin utredning at en søknad om en tilsvarende indikasjonsutvidelse for en annen PD-1-hemmer ble trukket fordi effektdata for en mer europeisk populasjon ikke var gode nok. Det er derfor vanskelig å anslå hvordan relative effektestimater kan påvirkes av overførbarhetsutfordringen. OS-data er relativt modne, og usikkerheten knyttet til framskriving er forsøkt illustrert med et utvalg scenarioanalyser. Legemiddelverket konkluderer med at utslagene er små og usikkerheten relativt liten. Differansen i ICER mellom scenariene Legemiddelverket anser som mest sannsynlige er ca. 84 000 NOK.

Pristilbud

Bristol Myers Squibb har 19.3.2021 etter prisforhandling bekreftet at nåværende LIS-priser skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maksimal AUP	LIS-AUP mva.	inkl.
539385	Opdivo inf kons 10mg/ml, 4ml hetteglass	5390,40		
579240	Opdivo inf kons 10mg/ml, 10ml hetteglass	13415,20		
479954	Opdivo inf kons 10mg/ml, 24ml hetteglass	32145,80		

Dette tilsvarer en månedskostnad på NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 240 mg annenhver uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Opdivo er om lag NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser

Det vises til Legemiddelverkets rapport, LIS-prisene som er lagt til grunn i rapporten er ikke endret.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Nivolumab (Opdivo) er i anbud sammen med andre PD1/PD-L1 hemmere. PD1/PD-L1 hemmerne er faglig likeverdige ved en rekke indikasjoner. Nivolumab er første PD1/PD-L1 hemmer som eventuelt innføres til aktuell indikasjon (plateepitelkarsinom i øsofagus).

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) i andre land

Danmark: pågående vurdering pr 22.3.2021¹

Sverige: pågående vurdering pr 22.3.2021²

England (NICE/NHS): pågående vurdering pr 22.3.2021³

Oppsummering og vurdering fra fagdirektørene

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

Omtrent 80 nye pasienter blir diagnostisert med spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom (OSCC) årlig. Av disse pasientene vil om lag 15 pasienter kunne være aktuelle for andrelinje-behandling med nivolumab.

Absolutt prognosetap (APT) for aktuell pasientgruppe er beregnet til 14-16 QALY avhengig av hvilken alder som legges til grunn.

Legemiddelverket mener at effekt og sikkerhet for behandling med nivolumab er godt dokumentert. Median totaloverlevelse (OS) var 2,5 måneder lengre for nivolumab sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi. Overlevelsedataene er relativt modne.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er ICER, basert på gjeldende LIS priser beregnet [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at Nivolumab (Opdivo) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Prisen er for høy i forhold til dokumentert nytte.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til

rapport: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_026_Nivolumab_Opdivo_spiser%C3%B8rskreft%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.pdf

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/nivolumab-opdivo-planocellulaer-spiserorskraeft>

² <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10222>

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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 06.04.2021

Sak til beslutning: ID2020_026: Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_026: Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.04.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_026 Nivolumab (Opdivo) - Behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	26.03.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25.05.2020 – 16.10.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	22.11.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22.04.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	04.08.2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	11.09.2020, 12.10.2020, 03.11.2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	11.09.2020, 16.09.2020, 16.10.2020, 27.10.2020, 09.11.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	12.02.2020
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	192 dager hvorav 26 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 166 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	21.01.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	02.02.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	19.03.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	23.03.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	62 dager hvorav 46 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 16 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	29.03.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	06.04.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. mars 2021

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

ID2020_026: Nivolumab (Opdivo) til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.

Bakgrunn

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressurs og alvorlighet ved bruk av Opdivo til behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi. Vi viser til metodevurdering av 12.2.2021.

I metodevurderingen er nivolumab sammenlignet med taksanbasert kjemoterapi i en kostnad per QALY-analyse.

Legemiddelverket antar at om lag 15 pasienter er aktuelle for behandling med nivolumab til denne indikasjonen hvert år i Norge.

Pristilbud

Bristol Myers Squibb har 19.3.2021 etter prisforhandling bekreftet at nåværende LIS-priser skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
539385	Opdivo inf kons 10mg/ml, 4ml hetteglass	5390,40	
579240	Opdivo inf kons 10mg/ml, 10ml hetteglass	13415,20	
479954	Opdivo inf kons 10mg/ml, 24ml hetteglass	32145,80	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 240 mg annenhver uke i henhold til SPC. Årskostnaden for Opdivo er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

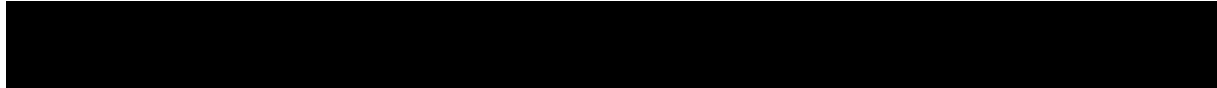
Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, LIS-prisene som er lagt til grunn i rapporten er ikke endret.



Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	844 000 NOK/QALY
LIS pris bekreftet 19.3.2021 uten mva	██████████ NOK/ QALY

Legemiddelverket har beregnet at inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom for denne populasjonen behandlet med taksanbasert kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på mellom 14 - 16 QALY avhengig av hvilken alder som legges til grunn.



Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, LIS-prisene som er lagt til grunn i rapporten er ikke endret.

Pris	Budsjettkonsekvenser (kun legemiddelkostnader)
Maks AUP inkl. mva.	4,2 millioner NOK
LIS pris bekreftet 19.3.2021 inkl. mva	██████████

Betydning for fremtidig anskaffelse

Nivolumab (Opdivo) er i anbud sammen med andre PD1/PD-L1 hemmere. PD1/PD-L1 hemmerne er faglig likeverdige til en rekke indikasjoner. Nivolumab er første PD1/PD-L1 hemmer som eventuelt innføres til aktuell indikasjon (plateepitelkarsinom i øsofagus). Dersom nivolumab besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.04.2021, kan legemiddelet forskrives til den aktuelle indikasjonen fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av nivolumab (Opdivo) i andre land

Danmark: pågående vurdering pr 22.3.2021¹

Sverige: pågående vurdering pr 22.3.2021²

England (NICE/NHS): pågående vurdering pr 22.3.2021³

Oppsummering

Legemiddelverkets metodevurdering viser at beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) ved behandling med nivolumab (Opdivo) monoterapi til voksne med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi, ██████████

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

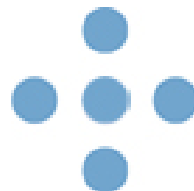
¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/nivolumab-opdivo-planocellulaer-spiserorskraeft>

² <https://www.tlv.se/lakemedel/kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-halsoekonomiska-bedomningar.html>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10222>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	21.1.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	2.2.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	19.3.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.3.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	65 dager hvorav 46 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 19 dager.	



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 044 – 2021 ID2020_047_Meksiletin (Namuscla) til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2020_047_Meksiletin (Namuscla) til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Meksiletin (Namuscla) innføres til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser, som ikke har tilstrekkelig effekt av - eller ikke tåler lamotrigin.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.06.2021, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2020_047_Meksiletin (Namuscla) til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser.*

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2020_047_Meksiletin (Namuscla) til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at meksiletin (Namuscla) innføres til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser, som ikke har tilstrekkelig effekt av- eller ikke tåler lamotrigin.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.06.2021, 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 (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering i henhold til bestilling *ID2020_047_Meksiletin (Namuscla) til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser*.

Legemiddelverket har oppsummert og vurdert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av meksiletin til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes. Legemiddelverkets vurdering er basert på innsendt dokumentasjon fra Lupin Europe GmbH (Lupin), dokumentasjon Legemiddelverket har samlet inn, samt innspill fra de kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt med. Den innleverte kostnad-per-QALY analysen og modellen til Lupin er ikke vurdert eller validert og blir ikke beskrevet videre.

Finansieringsansvaret for meksiletin ble overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten 01.02.2019.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Myotoni er en medisinsk term for muskelstivhet. Myotone forstyrrelser er symptomer på hovedsakelig arvelige, sjeldne sykdommer som forårsakes av funksjonssvikt i skjelett-muskulaturens ionekanaler eller muskelcellenes membraner. Disse sykdommene deles i to grupper: dystrofisk myotoni (DM) der musklene ikke utvikles normalt og svinner og nondystrofisk myotoni (NDM) med normal muskelutvikling. Felles for begge er en overstimulering av muskelfibrene som resulterer i vansker med avslapning etter muskel-sammentrekning og økt krampetendens. Både DM og NDM kan igjen deles inn i undergrupper avhengig av hvilket gen som gir opphav til funksjonssvikten. Symptomer, sykdomsforløp og prognose vil avhenge av hvilken spesifikk undergruppe pasienten tilhører, og kan variere fra tilstander med kun milde plager til tilstander med alvorlige symptomer og funksjonshemming.

Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter med NDM. NDM er alle knyttet til defekter i muskelcellenes ionekanaler. Muskelkontraksjoner og avslapping styres av nerveimpulser som åpner og lukker ionekanaler i muskelcellene, som igjen leder til endring i transport av ioner gjennom cellemembranen og derved endring i det elektriske potensialet over membranen. Forstyrrelse av ionetransporten over cellemembranen fører til forlenget membrandepolarisering og myotoni.

Alvorlighet og prognosetap

Nondystrofisk myotoni (NDM) er ikke kurerbart og er en sykdom pasientene må leve med hele livet. Sykdommen påvirker ikke livslengden, men kan medføre betydelig redusert livskvalitet avhengig av alvorlighetsgrad av myotonien, fra milde plager til tilstander med alvorlige symptomer. Ettersom metodevurderingen kun oppsummerer effekt, sikkerhet og kostnader av meksiletin sammenliknet med lamotrigin, har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad og absolutt prognosetap.

Pasientgrunnlag i Norge

Lupin har beregnet en samlet prevalens i Norge på 3,5 tilfeller per 100 000. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at et anslag på 3 pasienter per 100 000 er en rimelig antagelse. Ikke alle pasienter ønsker behandling og det kan antas at ca. 70 – 80 % av de voksne pasientene som kommer til kontroll, står på legemiddelbehandling. Det antas at ca 102 pasienter kan være aktuell for legemiddelbehandling det femte budsjettåret.

Oppdaterte tall fra HELFO for refusjon viser at 23 pasienter fikk refundert meksiletin og 16 pasienter fikk refundert lamotrigin til myotone forstyrrelser i 2020.

Behandling med meksiletin (Namuscla)

Meksiletin har vært brukt som antiaritmikum siden 1980-tallet og har vært brukt som utprøvende behandling mot myotoni fra 1990-tallet, og benyttet på godkjenningssøknad i Norge siden 2012. Den 18.12.2018 fikk meksiletin (Namuscla) markedsføringstillatelse for symptomatisk behandling av myotoni hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser. Namuscla er det eneste preparatet som har NDM som godkjent indikasjon.

Indikasjon

Meksiletin er indisert for symptomatisk behandling av myotoni hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser.

Virkningsmekanisme

Meksiletin blokkerer natriumkanaler i muskelceller som er i aktivitet og/eller langvarig depolarisert, og som forekommer i sykt vev. Meksiletin er derfor mest aktiv på muskelfibre som er gjenstand for gjentatt utladninger, slik som skjelettmuskler. Myotone symptomer forbedres ved en reduksjon i muskelstivhet gjennom redusert forsinkelse i muskelavslappingen.

Dosering

Dosering ved vedlikeholdsbehandling er mellom 167 mg (1 kapsel) og 500 mg (3 kapsler) daglig, i henhold til symptomenes intensitet og klinisk respons.

Bivirkninger

De vanligste rapporterte bivirkningene hos pasienter behandlet med meksiletin er magesmerter (12 %), svimmelhet (8 %) og søvnløshet (12 %). Av kardiale bivirkninger er takykardi og hypotensjon vanlig. Hodepine, parestesi, tåkesyn og smerter i ekstremitetene er også vanlige.

For utfyllende informasjon om meksiletin henvises det til preparatomtalen til Namuscla.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det eksisterer ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av myotoni ved NDM. Det finnes heller ingen internasjonale behandlingsretningslinjer.

Behandling og oppfølging avhenger av hvor alvorlig sykdommen er. En del pasienter er lite plaget, og klarer seg fint i hverdagen med mestringsstrategier som avslappingsteknikker, ved å unngå lange perioder uten aktivitet, ved å unngå plutselige bevegelser etter hvile/stillesitting og lærer seg å utnytte oppvarmingsfenomenet. Fysioterapi og fysisk trening inngår i behandlingsopplegget. Sykdommen begrenser seg til musklene, og oppfølging skjer hos barnelege, nevrolog og genetiker.

Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at alle voksne pasienter som har en behandlingstrengende myotoni får tilbud om legemiddelbehandling. Nasjonal kompetanse-tjeneste for sjeldne diagnoser angir at meksiletin og lamotrigin har best dokumentert effekt for symptomatisk behandling av muskelstivhet. I Norge benyttes lamotrigin og meksiletin off-label til behandling av NDM. Lamotrigin har godkjent indikasjon for epilepsi og bipolar lidelse. Meksiletin er et antiarytmikum. Klinisk erfaring tilsier at det ikke er mulig å si om det er forskjeller på effekten mellom de to legemidlene. For begge legemidlene er det en viss andel pasienter som ikke responderer på behandlingen, uavhengig av diagnose.

Ved flere sykehus i Norge har man valgt å benytte lamotrigin som førstevalg på grunnlag av dokumentert effekt i en randomisert, placebokontrollert klinisk studie, lettere tilgjengelighet enn meksiletin (før markedsføringen av Namuscla) og færre potensielt alvorlige hjertebivirkninger. Resultater fra den randomiserte, dobbeltblindete, placebokontrollerte studien som ser på effekt av lamotrigin mot myotoni hos pasienter med NDM beskrives nærmere nedenfor.

Effektdokumentasjon

Komparator

Lamotrigin vil fortrenge dersom meksiletin (Namuscla) besluttet innført og Legemiddelverket vurderer derfor at lamotrigin er relevant komparator.

Legemiddelverkets oppsummering av klinisk dokumentasjon

Det refereres i metodevurderingen til fire kliniske studier som vurderer den kliniske effekten av meksiletin sammenlignet med placebo.

NDM er en sjelden sykdom og de kliniske studiene som dokumentasjonen bygger på, omfatter få pasienter, fra 25-57 pasienter. Pasientene er dessuten en heterogen gruppe idet de har ulike mutasjoner, har ulike kliniske symptomer og responderer ulikt på behandling. De fleste utfallsmålene i studiene var subjektive og det var usikkerhet i måling av klinisk effekt på grunn av overkryssingsdesign. Behandlingsvarigheten i 3 av studiene var svært kort for en kronisk tilstand hvor det kan være aktuelt med livslang behandling. Kliniker som Legemiddelverket har vært i kontakt med sier at effekten av meksiletin inntreffer raskt, og at erfaringen fra klinisk praksis tilsier at effekten vedvarer over tid og at en kortvarig studie derfor kan være relevant for vurdering av effekt og ekstrapolering av effekten i et livslengdeperspektiv.

De aktuelle kliniske studiene har inkludert pasienter med genetisk bekreftet NDM og meksiletin er sammenlignet med placebo. I de aktuelle studiene var det en signifikant nedgang i muskelstivhet som var primærendepunkt, sammenlignet med baseline. For de sekundære utfallsmålene ble det også vist signifikante behandlingseffekter av meksiletin, herunder små, men signifikante bedringer på livskvalitetsmål.

Klinisk dokumentasjon - Lamotrigin-studien

Etter innspill fra kliniker og vitenskapelige oppsummeringer av NDM fra 2020 presenterer Legemiddelverket også studien som ser på effekten av lamotrigin. Dette er en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, overkryssingsstudie utført i Danmark

Resultater fra lamotrigin-studien viste at det primære utfallsmålet, muskelstivhet, ble signifikant redusert etter behandling med lamotrigin. Sekundære utfallsmål i lamotrigin-studien var kliniske myotonitester og livskvalitet målt med SF-36, og resultatene viste signifikant bedring for lamotrigin sammenlignet med placebo.

Forfatterne av lamotrigin-studien konkluderte med at lamotrigin og meksiletin har en lignende behandlingseffekt.

Det henvises til metodevurderingen side 27-32 for nærmere beskrivelse av studiene og resultatene.

Legemiddelverkets vurdering

Når det gjelder sammenligning av effekt for meksiletin og lamotrigin, så begrenses dette av at det ikke er gjort direkte sammenlignende studier av de to behandlingsalternativene, og en indirekte sammenligning er vanskelig da det er brukt ulike verktøy for måling av det primære utfallsmålet, pasientrapportert myotoni. Både meksiletin og lamotrigin har vist effekt i placebo-kontrollerte studier.

Det foreligger for lite kliniske data til å kunne kvantifisere den relative effekten av meksiletin og lamotrigin.

Helseøkonomi

Kostnad

Legemiddelkostnader per år per pasient (maks AUP ekskludert mva.):

- Ca. 410 000 NOK per år for meksiletin (2 kapsler daglig (335 mg))
- Ca. 620 000 NOK per år for meksiletin (3 kapsler daglig (500 mg))
- Ca. 3 300 NOK per år for lamotrigin

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for helsetjenesten ved å ta i bruk meksiletin ved behandling av nondystrofiske myotone forstyrrelser vil være fra ca. 37 millioner NOK til ca. 55 millioner NOK per år i år fem med maks AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Leverandøren Lupin har 26.02.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 3 kapsler daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Namuscla er [REDACTED] LIS-AUP med dosering 3 kapsler daglig. En andel av pasientene oppnår også ønsket behandlingseffekt med 2 kapsler per dag. Med 2 kapsler daglig, er årskostnaden [REDACTED] per pasient per år (LIS-AUP).

En enkel oversikt over kostnader ved ulike behandlingsalternativer presenteres under. For sammenligningens skyld er det tatt utgangspunkt i 3 kapsler meksiletin per dag, men en andel av pasientene oppnår også ønsket behandlingseffekt med 2 kapsler per dag.

* Uregistrert meksiletin kan ikke lenger forskrives til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser når det nå eksisterer et preparat med meksiletin som har markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har beregnet at budsjettvirkningene ved å innføre meksiletin vil være i størrelsesorden 37-55 mill. NOK per år det femte budsjettåret, avhengig av hvilken dosering av meksiletin som blir benyttet. Det er lagt til grunn at alternativet er lamotrigin off-label og at ingen pasienter bruker Namuscla dersom meksiletin blir besluttet ikke innført. Øvrige forutsetninger fremgår av metodevurderingsrapporten. Med tilbudt LIS-AUP blir budsjettkonsekvensene [REDACTED], avhengig av dosering.

[REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom meksiletin besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.04.2021, kan Namuscla forskrives fra 1.6.2021, da prisen kan være gyldig fra denne dato. Det eksisterer per i dag ingen anbud som omfatter legemidler innenfor dette bruksområdet.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Det er kun meksiletin som har markedsføringstillatelse for NDM. [REDACTED]

Informasjon om refusjon av meksiletin (Namuscla) i andre land

Sverige: Namuscla inngår ikke i högkostnadsskyddet.

Meksiletin ble refundert tidligere (før det fikk MT), og hadde midlertidig refusjon fra 2018 for eksisterende pasienter mens TLV utredet refusjonssøknaden fra legemiddelselskapet. Legemiddelselskapet trakk deretter sin refusjonssøknad, og meksiletin omfattes ikke lenger av högkostnadsskyddet. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2020-11-13-den-tillfalliga-subventionen-for-namuscla-upphor.html>

Danmark: Meksiletin har ikke tilskud.

England (NICE): Metodevurdering pågår.

Skottland: Meksiletin er tatt i bruk i NHS Skottland gjennom et eget PAS (Patient Access Scheme) med en konfidensiell rabatt. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5655/mexiletine-namuscla-resub-final-nov-2020-for-website.pdf>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Nondystrofisk myotoni (NDM) er en sjelden, arvelig, ikke kurerbar sykdom som pasientene må leve med hele livet. Sykdommen påvirker ikke livslengden, men kan medføre betydelig redusert livskvalitet avhengig av alvorlighetsgrad av myotonien, fra milde plager til tilstander med alvorlige symptomer.

Legemiddelverket har ikke kunnet vurdere relativ effekt mellom meksiletin og lamotrigin, som begge benyttes til behandling av NDM i dag. Klinisk erfaring tilsier også at det ikke er mulig å si om meksiletin har bedre eller dårligere effekt enn lamotrigin. For begge legemidlene er det en viss andel pasienter som ikke responderer på behandlingen, uavhengig av diagnose. Det kan derfor være hensiktsmessig av det fins to mulige legemiddelbehandlinger tilgjengelig.

Finansieringsansvaret for meksiletin ble overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten 01.02.2019. [REDACTED]

Det er kun meksiletin (Namuscla) som har markedsføringstillatelse for NDM. [REDACTED]

[REDACTED] Budsjettkonsekvensene vil være [REDACTED] i det femte budsjettåret dersom meksiletin (Namuscla) blir besluttet innført.

Fagdirektørene anbefaler at meksiletin (Namuscla) innføres til behandling av hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser, som ikke har tilstrekkelig effekt av- eller ikke tåler lamotrigin.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 1.6.2021, 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.

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_047_Meksiletin_%20Namuscla_non-dystrofisk%20myotone%20forstyrrelser%20%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 16.03.2021

Sak til beslutning: ID2020_047_Meksiletin (Namuscla) til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2020_047_Meksiletin (Namuscla) til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 16.03.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Ellen Nilsen
Enhetsleder

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_047_Meksiletin (Namuscla) til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.05.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	18.01.2021/31.08.2021
Tidspunkt for MT for legemiddelet /indikasjonsutvidelsen	18.12.2018
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28.07.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	31.08.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	19.02.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	172 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 163 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	03.02.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.02.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	26.02.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	05.03.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	30 dager hvorav 15 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	05.03.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	16.03.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 05. mars 2021

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

ID2020_047: Meksiletin (Namuscla) til behandling hos voksne pasienter med nondystrofiske myotone forstyrrelser

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering fra Legemiddelverket datert 19.2.2021, der Legemiddelverket har oppsummert og vurdert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av meksiletin ved non-dystrofiske myotone forstyrrelser (NDM) - bestående av hovedgruppene MC, myotonia congenita og PC, paramyotonia congenita. Sykdommen er knyttet til defekter i muskelcellenes ionekanaler, og medfører varierende grad av muskelstivhet, men selve muskelutviklingen er normal.

Alvorlighetsgraden for tilstanden er ikke beregnet nå eller tidligere. Legemiddelverket beskriver at sykdommen kan medføre betydelig redusert livskvalitet avhengig av alvorlighetsgrad av myotonien, fra milde plager til tilstander med alvorlige symptomer. Sykdommen påvirker ikke livslengden. Det er beregnet en samlet prevalens på ca. 190 tilfeller med NDM i Norge, og at om lag 102 pasienter vil være aktuelle for behandling for NDM.

Siden 1980-tallet har meksiletin vært i bruk mot hjertearytmi. Basert på funn i en randomisert kontrollert studie har meksiletin vært brukt rutinemessig på godkjenningsfritak (ulike leverandører av generisk meksiletin) til behandling av NDM siden 2012. I 2017 ble effekten av lamotrigin vist i en annen randomisert kontrollert studie, og siden da har noen klinikere også behandlet en stor andel av pasientene med lamotrigin off-label (lamotrigin har godkjent indikasjon innenfor epilepsi og bipolar sykdom). Lupin fikk innvilget markedsføringstillatelse for Namuscla (meksiletin) i 2018 for bruk til NDM. Finansieringsansvaret for meksiletin ble overført til Helseforetakene per 1.2.2019. Legemiddelverket mener lamotrigin er komparator i metodevurderingen.

Pristilbud

Leverandøren Lupin har 26.02.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
193543	Namuscla 167 mg, harde kapsler, 100 stk.	70 492,80	



Dette tilsvarer en månedskostnad på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 3 kapsler daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Namuscla er [redacted] LIS-AUP med dosering 3 kapsler daglig. En andel av pasientene oppnår også ønsket behandlingseffekt med 2 kapsler per dag. Med 2 kapsler daglig, er årskostnaden [redacted] per pasient per år (LIS-AUP).

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert relativ effekt eller alvorlighetsgrad. Det fremgår av metodevurderingsrapporten at forfatterne av lamotrigin-studien har gjort en svært enkel sammenlikning av effekt av lamotrigin og meksiletin basert på egen studie og meksiletin-studien til Statland et al. Forfatterne konkluderte med at behandlingseffekten var lignende for disse legemidlene til pasienter med nondystrofisk myotoni. Legemiddelverket har ikke kunnet konkludere rundt størrelsen på relativ effekt mellom de to legemidlene.

En enkel oversikt over kostnader ved ulike behandlingsalternativer presenteres under. For sammenligningens skyld er det tatt utgangspunkt i 3 kapsler meksiletin per dag, men en andel av pasientene oppnår også ønsket behandlingseffekt med 2 kapsler per dag.

Legemiddel	Årskostnad per pasient (AUP inkl. mva.)
Namuscla (maks AUP inkl. mva.), 3 kapsler/dag	771 896 NOK
Namuscla (LIS pris mottatt 26.02.2021 inkl. mva.), 3 kapsler/dag	[redacted]
Uregistrert meksiletin 3 kapsler/ dag (inkl. mva.) ^	Inntil 87 500 NOK
Lamotrigin (maks AUP inkl. mva.), 300 mg/dag	4 131 NOK

^ Fra metodevurderingsrapporten: inntil 70 000 eks. mva.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at budsjettvirkningene ved å innføre meksiletin vil være i størrelsesorden 37-55 mill. NOK per år det femte budsjettåret, avhengig av hvilken dosering av meksiletin som blir benyttet. Det er lagt til grunn at alternativet er lamotrigin off-label og at ingen pasienter bruker Namuscla dersom meksiletin blir besluttet ikke innført. Øvrige forutsetninger fremgår av metodevurderingsrapporten. Med tilbudt LIS-AUP blir budsjettkonsekvensene [redacted] [redacted] avhengig av dosering.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom meksiletin besluttes innført på møte i Beslutningsforum 26.04.2021, kan Namuscla forskrives fra 1.6.2021, da prisen kan være gyldig fra denne dato. Det eksisterer per i dag ingen anbud som omfatter legemidler innenfor dette bruksområdet.



Informasjon om refusjon av meksiletin (Namuscla) i andre land

Sverige: Namuscla inngår ikke i högkostnadsskyddet.

Meksiletin ble refundert tidligere (før det fikk MT), og hadde midlertidig refusjon fra 2018 for eksisterende pasienter mens TLV utredet refusjonssøknaden fra legemiddelselskapet.

Legemiddelselskapet trakk deretter sin refusjonssøknad, og meksiletin omfattes ikke lenger av högkostnadsskyddet. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/tillfallig-subvention/avslutade/arkiv/2020-11-13-den-tillfalliga-subventionen-for-namuscla-upphor.html>

Danmark: Meksiletin har ikke tilskud.

England (NICE): Metodevurdering pågår.

Skottland: Meksiletin er tatt i bruk i NHS Skottland gjennom et eget PAS (Patient Access Scheme) med en konfidensiell rabatt. <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5655/mexiletine-namuscla-resub-final-nov-2020-for-website.pdf>

Oppsummering

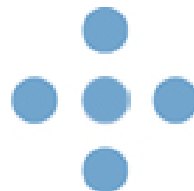
Legemiddelverket har ikke kunnet vurdere relativ effekt mellom meksiletin og lamotrigin, som begge benyttes til behandling av NDM i dag. Det er kun meksiletin som har markedsføringstillatelse for NDM. [REDACTED]

Budsjettkonsekvensene vil være om lag [REDACTED] i det femte budsjettåret dersom meksiletin blir besluttet innført dersom off-label lamotrigin er alternativet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	03.02.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.02.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	26.02.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	05.03.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	30 dager hvorav 15 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 15 dager.	



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 045 – 2021 ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Esketamin (Spravato) innføres ikke til bruk ved behandlingsresistent depresjon.
2. Det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte. Prisen er for høy og budsjettkonsekvensene er store.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon.

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at esketamin (Spravato) ikke innføres til bruk ved behandlingsresistent depresjon.

Det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte. Prisen er for høy og budsjettkonsekvensene er store.

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 (Legemiddelverket) har gjennomført hurtig metodevurdering av legemiddelet Spravato (esketamin). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Spravato i henhold til bestilling ID2019_116: *Esketamin (Spravato)- Behandling ved behandlingsresistent depresjon*, og godkjent preparat-omtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Depresjon kjennetegnes av senket sinnsstemning, mindre glede eller interesse og energi enn normalt. I tillegg vil mange pasienter ofte ha forstyrret søvnmonster, dårlig matlyst og vekttap, manglende initiativ, samt problemer med hukommelse og konsentrasjon. Årsaken til depresjon er usikker, men omfatter sannsynligvis flere faktorer som sosiale forhold, biologiske endringer og genetikk. Det er ulike grader av depresjon. I denne metodevurderingen vurderes en subpopulasjon av pasienter med behandlingsresistent moderat til alvorlig depresjon, dvs. pasientene

har prøvd minst to typer antidepressive legemidler av forskjellig legemiddelklasse i egnet dose og varighet, uten tilfredsstillende respons.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen behandlet med orale antidepressiva har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY. Beregningene må anses som eksplorative analyser og resultatene må tolkes med varsomhet.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har anslått at om lag 2800 (920-4700) pasienter vil være aktuelle for behandling med Spravato hvert år i Norge. Anslaget er meget usikkert og Legemiddelverket har derfor valgt å presentere pasientgrunnlaget som et intervall.

Behandling med esketamin neseppray

Indikasjon

Esketamin, i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, er indisert til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden.

Virkningsmekanisme

Esketamin er en ikke-selektiv, ikke-kompetitiv antagonist av N-metyl-D-aspartat (NMDA)-reseptoren, en ionotrop glutamatreseptor. Esketamin gir dermed en forbigående økning i glutamatfrisetting som medfører økning i stimulering av α -amino-3-hydroksy-5-metyl-4-isoksazolpropionsyrereseptoren (AMPA), og påfølgende økning av nevrotrop signaldannelse som kan bidra til gjenopprettelse av synaptisk funksjon i hjerneregionene som er involvert i reguleringen av humør og emosjonell atferd. Gjenopprettelse av dopaminerg nevrotransmisjon i hjerneregioner som er involvert i belønning og motivasjon, og redusert stimulering av hjerneregioner som er involvert i manglende evne til å føle glede og lyst, kan bidra til den raske responsen.

Esketamin er S-enantiomeren av racemisk ketamin, og er klassifisert som et A-preparat.

Dosering

Spravato er en neseppray. En neseppraybeholder leverer totalt 28 mg esketamin. Anbefalt dosering er i intervallet 28 mg til 84 mg for pasienter over 65 år og i intervallet 56 mg til 84 mg for pasienter over 65 år. Dosering i uke 1-4 er 28 mg, 56 mg eller 84 mg to ganger i uken, i uke 5-8 reduseres doseringen til én gang pr uke og fra uke 9 doseres Spravato én gang pr uke eller én gang annenhver uke.

Beslutning om å forskrive denne behandlingen skal tas av en psykiater. Esketamin er tiltenkt å administreres av pasienten selv, under direkte tilsyn av helsepersonell. En behandlingsrunde består av nasal administrasjon av esketamin og en påfølgende observasjonsperiode. Observasjon både under og etter administrasjon av esketamin skal foregå i tilrettelagte kliniske fasiliteter. Etter bedring på depressive symptomer anbefales behandling i minst 6 måneder. På grunn av fare for misbruk og komplikasjoner ved behandlingen, skal esketamin gis under tilsyn av helsepersonell.

Bivirkninger

De vanligste observerte bivirkningene hos pasienter med behandlingsresistent depresjon behandlet med esketamin var svimmelhet (30 %), kvalme (27 %), dissosiasjon (26 %), hodepine (24 %), somnolens (18 %), vertigo (18%) og dysgeusi (17 %). I en studie av misbrukspotensial ga esketamin og ketamin signifikant større skår enn placebo ved subjektiv gradering av "drug liking" og for andre mål for subjektive legemiddeleffekter.

Ketamin, den racemiske blandingen av arketamin (R-ketamin) og esketamin (S-ketamin), er et legemiddel med rapportert misbruk. Potensialet for misbruk, feilbruk og avvikende bruk av esketamin neseppray minimeres som følge av at administrasjon finner sted under tilsyn av helsepersonell.

For mer detaljert informasjon om behandling og sikkerhet av esketamin neseppray henvises det til preparatomtalen for Spravato.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Helsedirektoratet har publisert nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten. Valg av antidepressiver bør gjøres i samråd med og tilpasses den enkelte pasient med hensyn på effekt og sikkerhet. Det finnes en rekke antidepressiver å velge mellom; trisykliske antidepressiver (TCA), ikke-selektive monoamin-reopptakshemmere, selektive serotonin-reopptakshemmere (SSRI), monoaminoxidasehemmere type A (MAO type A), inkluderer serotonin- og noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI). For pasienter med behandlingsresistent depresjon, bør man prøve en kombinasjon av flere antidepressiver og strukturert psykologisk behandling. Kvetiapin og litium er andre legemidler som er behandlingsalternativ for pasienter med behandlingsresistent depresjon (TRD).

Siden behandling med esketamin neseppray skal gis i kombinasjon med ett SSRI eller ett SNRI, vil den i praksis fortrenge et annet legemiddel som normalt ville blitt gitt som kombinasjonsbehandling med et SSRI eller SNRI. Legemiddelverket antar at strukturell psykologisk behandling vil være like aktuell for pasienter som mottar kombinasjonsbehandling med esketamin neseppray.

Effektdokumentasjon

Effekten av Spravato er dokumentert i de kliniske studiene TRANSFORM-2 og -3 (akutt fase) og SUSTAIN-1 (vedlikeholdsfase) hvor Spravato + orale antidepressiva er sammenlignet med placebo + orale antidepressiva.

Legemiddelverket mener at effekten i den akutte fasen er tilstrekkelig godt dokumentert gjennom RCT-studiene TRANSFORM. Det primære utfallsmålet i TRANSFORM-2 var endring i Montgomery and Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score fra baseline til dag 28. Andelen som oppnådde respons (forhåndsdefinert som ≥ 50 % bedring i MADRS score fra baseline) var hhv. 69 % og 52 % for intervensjons- og komparatorarmen. Andelen som oppnådde remisjon (definert som MADRS score ≤ 12) var hhv. 52 % og 31 %. Det primære utfallsmålet i TRANSFORM-3, endring i MADRS score fra baseline til dag 28, oppnådde ikke statistisk signifikans mellom intervensjons- og komparatorarmen.

Legemiddelverket mener at dokumentasjonen i SUSTAIN-1 (vedlikeholdsfasen) har mange begrensninger. SUSTAIN-1 var en hendelsesdrevet studie der man så på tid til tilbakefall hos pasienter som oppnådde enten respons eller remisjon. Blant pasienter som oppnådde stabil remisjon etter behandling med esketamin + orale antidepressiva (AD), reduserte behandling med esketamin + orale AD risikoen for tilbakefall med 51% i forhold til de som etterhvert fikk behandling med placebo + orale AD. Blant pasienter som oppnådde stabil respons etter behandling med esketamin + orale AD, reduserte behandling med esketamin + orale AD risikoen for tilbakefall med 70% i forhold til de som etterhvert fikk behandling med placebo + orale AD. Det største problemet med komparatorarmen er at pasientene fikk esketamin ved induksjon, noe som ikke er representativt for dagens standardbehandling. Mangel på reell blinding av studien var et annet sentralt spørsmål. Dessuten ble andelen pasienter med stabil respons og remisjon sannsynligvis overvurdert i SUSTAIN-1. Til tross for begrensningene, og på grunn av mangelen på en bedre kilde til komparatordataene, brukte Legemiddelverket disse dataene i modellen. Den relative effekten er imidlertid svært usikker. Pasientene i komparatorarmen i modellen er sannsynligvis også underbehandlet i forhold til norsk klinisk praksis der kombinasjonsbehandling med flere legemidler, strukturell psykologisk behandling samt eventuell ECT er aktuelle behandlingsalternativer. Janssen valgte å bruke STAR * D-studien som kilde til effektdata for

komparatorarmen i vedlikeholdsfasen. Legemiddelverket kunne ikke akseptere bruken av eksterne data. Det var forskjeller i pasientkarakteristikker mellom STAR * D og SUSTAIN-1. Remisjon i STAR * D hadde en strengere definisjon enn i SUSTAIN-1. I tillegg ble ulike verktøy brukt i STAR * D og esketamin klinisk program for å måle responsen.

Legemiddelverket er derfor usikker på i hvilken grad effekten av Spravato, som vist i de kliniske studiene, er representative for norsk klinisk praksis. Flere av eksklusjonskriteriene i studiene er også vanlige komorbiditeter hos pasienter med depresjon. Det er derfor stor sannsynlighet for at pasienter i norsk klinisk praksis vil være sykere enn pasientene i studiene. Orale antidepressiva i de innsendte kliniske TRANSFORM- og SUSTAIN-studiene var enten sertralin, escitalopram, venlafaksin eller duloksetin (i tillegg til placebo). I tillegg kunne pasienter få psykoterapi, men det er ikke klart hvor mange som gjorde det. I norsk klinisk praksis brukes ikke duloksetin. I tillegg brukes en kombinasjon av flere legemidler, strukturert psykologisk behandling samt elektrokonvulsiv behandling (ECT). Legemiddelverket gjør oppmerksom på at effekten av dagens behandling i norsk klinisk praksis sannsynligvis er bedre enn den som ligger til grunn i modellen/studiene, noe som i seg selv kan gi en for stor mereffekt av Spravato sammenliknet med dagens behandling i Norge.

Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at ideell komparator for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med to legemidler, strukturert psykologisk behandling samt eventuell elektrokonvulsiv behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Effekt og sikkerhet er dokumentert i de kliniske studiene, men det er stor usikkerhet om resultatene fra studiene er representative for norsk klinisk praksis. Usikkerheten er så stor at Legemiddelverket ikke har funnet grunnlag for å utarbeide en egen hovedanalyse. Legemiddelverket presenterer kun resultater fra en eksplorativ analyse.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

I en eksplorativ analyse, med dagens legemiddelpriser (AUP ekskl. mva.) er merkostnad for behandling med Spravato i tillegg til orale antidepressiva sammenlignet med orale antidepressiva alene, beregnet til ca 815 000 NOK/QALY. Punktestimatene er meget usikre og det er utført en rekke sensitivitets- og scenarioanalyser. Følgende parametre påvirker resultatet av analysen i stor grad:

- Legemiddelkostnaden for Spravato
- Klinisk effekt av Spravato
- Klinisk effekt av orale antidepressiva
- Behandlingsvarighet med Spravato
- Kostnader ved administrasjon og overvåkning med Spravato
- Helsetjenestekostnader
- Nyttevekker

Bortsett fra legemiddelprisen for Spravato, er det stor usikkerhet om verdiene som benyttes i alle disse parametrene er representative for klinisk praksis i Norge.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusenes budsjettvirkninger ved å ta i bruk Spravato til behandling av behandlingsresistent depresjon vil være om lag 630 (205-1 050) millioner NOK per år i år fem når legemiddelpriser er basert på AUP inkl. mva. Enhetskostnadene som inngår i budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og må i denne saken anses som eksplorative, og resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er særlig stor usikkerhet og vesentlige mangler knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for firmaets innsendte helseøkonomiske analyse.

Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide sin egen hovedanalyse med anslag på kostnad per QALY som vurderes som mest sannsynlig. Legemiddelverket har valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse heller enn ikke å presentere resultater. Begrepet «eksplorativ analyse» brukes til å fremheve høyere enn vanligvis akseptert usikkerhet i resultatene. Dette er analyser av mer undersøkende art, der en ser på hva resultatene blir med foreliggende forutsetninger.

Legemiddelverket understreker at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.

På grunn av særskilt høy usikkerhet i de eksplorative analysene mener Legemiddelverket at resultatene i denne metodevurderingen må tolkes i nær sammenheng med hvordan Meld. St. 34 (prioriteringsmeldingen) omtaler at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak. Stor usikkerhet knyttet til dokumentasjon og beregningsmetoder skal, alt annet likt, gi lavere prioritet.

Pristilbud

Janssen har 15.02.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP mva.	inkl.
432424	Spravato nesespray 28 mg 1 x 0,2 ml	2643,70		
541206	Spravato nesespray 28 mg 2x 0,2 ml	5227,40		
459285	Spravato nesespray 28 mg 3 x 0,2 ml	7811,10		

For beregningene under er det lagt til grunn behandling i ett år.

Anbefalt dosering i SPC skiller mellom dosering *hos voksne <65 år* og *hos voksne ≥65 år* med behandlingsresistent klinisk depresjon.

Månedskostnad *hos voksne <65 år* med behandlingsresistent klinisk depresjon på om [redacted] med tilbudt LIS-AUP, avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. Månedskostnaden er beregnet med 56 mg startdose dag 1 *hos voksne < 65 år* med behandlingsresistent klinisk depresjon i henhold til SPC. Årskostnaden for Spravato er om lag [redacted], avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen.

Månedskostnad *hos voksne ≥65 år* med behandlingsresistent klinisk depresjon er på om [redacted] med tilbudt LIS-AUP, avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. Månedskostnaden er beregnet med 28 mg startdose dag 1 *hos voksne ≥65 år* med behandlingsresistent klinisk depresjon i henhold til SPC. Årskostnaden for Spravato er om lag [redacted], avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen.

Kostnadseffektivitet

I Legemiddelverkets eksplorative analyse er kostnadseffektiviteten beregnet til:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	815 000 kroner per QALY
LIS pris mottatt 15.02.2021 uten mva.	[redacted]

Med den tilbudte prisen [redacted] Legemiddelverkets analyser er «eksplorative» og trekker fram at det er *meget stor usikkerhet knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen.*

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelet har vurdert at om lag 2800 (920-4700) pasienter er antatt å være aktuelle for behandling med esketamin hvert år i Norge. Legemiddelverket skriver: *Anslaget er meget usikkert og Legemiddelverket har derfor valgt å også presentere pasientgrunnlaget som et intervall.*

Beregnete budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett er vist i tabellen under.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	465 mill. kroner (150-780 mill. kroner)
LIS pris mottatt 15.02.2021 inkl. mva	[redacted]

Med den tilbudte prisen er de totale budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten (inkludert legemiddelutgifter, administrasjonskostnader og helsetjenestekostnader) beregnet til [redacted] med LIS-AUP.

Janssen trekker også fram at det er usikkerhet rundt budsjettkonsekvensene og framhever spesielt i sitt pristilbud at administrasjonskostnaden også utgjør en vesentlig del av budsjettkonsekvensen. Nytt notat med innspill fra Janssen er mottatt 140421 og er vedlagt saken.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Spravato er det første legemiddelet innenfor det aktuelle bruksområdet og det finnes ikke andre faglig likeverdige alternativer. Sykehusinnkjøp er ikke kjent med at finnes andre lignende preparater som vil komme på markedet den nærmeste tiden.

Informasjon om refusjon av esketamine (Spravato) i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefalte 26. august 2020:

Vi anbefaler ikke esketamin, fordi:

- *lægemidlet ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets Metoder. Det betyder, at data ikke er gode nok til, at vi kan udtale os sikkert om lægemidlet. Samtidig vurderer vi, at det potentielt kan være mindre sikkert end de lægemidler, man bruger i dag.*
- *lægemidlet ikke er dokumenteret bedre end den behandling, man bruger i dag.*
- *prisen på esketamin er høj. Når man tager usikkerhed omkring effekt og sikkerhed i betragtning, vil en ibrugtagning af esketamin udløse for høje omkostninger for sundhedsvæsenet.*

Sverige: NT rådet gå 25. juni 2020 følgende anbefaling:

- *att Spravato i kombination med antidepressiva kan användas vid unipolär svår terapiresistent depression (F32.2) när andra behandlingsmöjligheter är uttömda*
- *att patienten bör ha prövat minst fyra behandlingsalternativ mot sin depression innan Spravato prövas*
- *att i övrigt inte använda Spravato*

- att effekten av behandlingen ska utvärderas kontinuerligt (månadsvis) med både klinisk bedömning och skattningar (MADRS och funktionsskattningsskala). Vid utebliven eller otillräcklig effekt 4–6 veckor efter insättning ska Spravato sättas ut
- att registrera behandling med Spravato med åtgärdskoderna DT018, N06AX27

England: NICE anbefalte januar 2020 ikke Spravato ved behandlingsresistent depresjon

Vurdering fra fagdirektørene

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

Esketamin (Spravato) er en nesespray som i kombinasjon med et SSRI eller SNRI, er indisert til voksne med behandlingsresistent klinisk depresjon som ikke har respondert på minst to forskjellige behandlinger med antidepressiver i den pågående moderate til alvorlige depressive episoden. Esketamin er et A-preparat.

Legemiddelverket har anslått at om lag 2800 (920-4700) pasienter vil være aktuelle for behandling med Spravato hvert år i Norge. Anslaget er meget usikkert og Legemiddelverket har derfor valgt å presentere pasientgrunnlaget som et intervall.

Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen behandlet med orale antidepressiva har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY.

Effekt og sikkerhet av esketamin (Spravato) er dokumentert i kliniske studier, men det er stor usikkerhet om resultatene fra studiene er representative for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har ikke funnet grunnlag for å utarbeide en egen hovedanalyse, men valgt å presentere resultater fra en eksplorativ analyse. Legemiddelverket understreker at beregningene er svært usikre.

Eksplorativ ICER er beregnet til [REDACTED] og de årlige budsjett-konsekvensene for spesialisthelsetjenesten er estimert til [REDACTED] med LIS-AUP.

Fagdirektørene anbefaler at esketamin (Spravato) ikke innføres til bruk ved behandlingsresistent depresjon.

Det er lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og stor usikkerhet knyttet til vurderingen av klinisk nytte. Prisen er for høy og budsjettkonsekvensene er store.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_116_Esketamin_Spravato_behandling%20ved%20behandlingsresistens%20depresjon%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 06.04.2021

Sak til beslutning: ID2019_116 Esketamin (Spravato) - behandling ved behandlingsresistent depresjon

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_116 Esketamin (Spravato) - behandling ved behandlingsresistent depresjon.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.04.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_116 Esketamin (Spravato) til bruk ved behandlingsresistent depresjon

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.11.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27.01.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19.12.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02.03.2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-05-2020, 08-06-2020, 15-06-2020, 19-08-2020, 01-10-2020, 26-10-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	28-05-2020, 15-06-2020, 13-07-2020, 27-08-2020, 08-10-2020, 04-11-2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	16.11.2020
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	249 dager hvorav 80 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 179 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	09.10.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	21.10.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	15.02.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	26.03.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	169 dager hvorav 118 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 51 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	26.03.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	06.04.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 13. april 2021

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

ID2019_116: Esketamin (Spravato) til behandlingsresistent depresjon

Bakgrunn

Det vises til hurtig metodevurdering gjennomført av Statens legemiddelverk (SLV) datert 16.11.2020. I metodevurderingen sammenlignes behandling med esketamin i tillegg til orale antidepressiva (AD) med orale AD alene.

SLV skriver i sin oppsummering av metodevurderingen:

Legemiddelverket mener det er meget stor usikkerhet knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen. På bakgrunn av dette er Legemiddelverket i tvil om den helseøkonomiske analysen er egnet som beslutningsgrunnlag for om esketamin bør innføres som behandling i spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har likevel valgt å presentere resultater fra en kostnad per QALY analyse men understreker at analysen må anses som en eksplorativ analyse og at resultatene må tolkes med varsomhet. Legemiddelverkets alvorlighetsberegninger samt estimerte budsjettkonsekvenser må også anses som eksplorative analyser og tolkes med tilsvarende varsomhet.

Pristilbud

Janssen har 15.02.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
432424	Spravato nesespray 28 mg 1 x 0,2 ml	2643,70	
541206	Spravato nesespray 28 mg 2x 0,2 ml	5227,40	
459285	Spravato nesespray 28 mg 3 x 0,2 ml	7811,10	

Anbefalt dosering i SPC skiller mellom dosering hos voksne <65 år og hos voksne ≥65 år med behandlingsresistent klinisk depresjon. Det anbefales at dosen som tas i slutten av induksjonsfasen opprettholdes i vedlikeholdsfasen. For beregningene under er det lagt til grunn behandling i ett år. Dette tilsvarer en månedskostnad hos voksne <65 år med behandlingsresistent klinisk depresjon på om [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP, avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen. Månedskostnaden er beregnet med 56 mg startdose dag 1 hos voksne < 65 år



med behandlingsresistent klinisk depresjon i henhold til SPC. Årskostnaden for Spravato er om lag [redacted] avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen.

Månedskostnad hos voksne ≥ 65 år med behandlingsresistent klinisk depresjon er på om [redacted] med tilbudt LIS-AUP, avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen.

Månedskostnaden er beregnet med 28 mg startdose dag 1 hos voksne ≥ 65 år med behandlingsresistent klinisk depresjon i henhold til SPC. Årskostnaden for Spravato er om lag [redacted] avhengig av dosering i induksjonsfasen og vedlikeholdsfasen.

Kostnadseffektivitet

I Legemiddelverkets eksplorative analyse er kostnadseffektiviteten beregnet til:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	815 000 kroner
LIS pris mottatt 15.02.2021 uten mva.	[redacted]

Legemiddelverket har beregnet at pasienter med behandlingsresistent depresjon for den aktuelle populasjonen behandlet med orale AD har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,2-12,6 QALY.

Med den tilbudte prisen [redacted] Legemiddelverkets analyser er «eksplorative» og trekker fram at det er *meget stor usikkerhet knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen*. Sykehusinnkjøp viser til at prioriteringsmeldingen er tydelig på at stor usikkerhet skal gi lavere prioritet, alt annet likt. Hvilket vil innebære at ICER burde ligge lavere enn hva som vanligvis aksepteres.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelet har vurdert at om lag 2800 (920-4700) pasienter er antatt å være aktuelle for behandling med esketamin hvert år i Norge. Legemiddelverket skriver: *Anslaget er meget usikkert og Legemiddelverket har derfor valgt å også presentere pasientgrunnlaget som et intervall.*

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	465 mill. kroner (150-780 mill. kroner)
LIS pris mottatt 15.02.2021 inkl. mva	[redacted]

Legemiddelverket skriver følgende:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusenes legemiddelbudsjett ved å ta i bruk Spravato til behandling av behandlingsresistent depresjon vil være om lag 465 (150-780) millioner NOK per år i år fem når legemiddelpriser er basert på AUP inkl mva. De totale budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenesten er beregnet til ca. 630 (205-1 050) millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. I tillegg er enkelte av enhetskostnadene som inngår budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett er i stor grad basert på kostnadsdata fra Sverige. Resultatene må derfor tolkes med varsomhet.

Med den tilbudte prisen er de totale budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten (inkludert legemiddelutgifter og administrasjonskostnader med Spravato, samt helsetjenestekostnader) [redacted]

Janssen trekker også fram at det er usikkerhet rundt budsjettkonsekvensene og framhever spesielt i sitt pristilbud at administrasjonskostnaden også utgjør en vesentlig del av budsjettkonsekvensen.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Spravato er det første legemiddelet innenfor det aktuelle bruksområdet og det finnes ikke andre faglig likeverdige alternativer. Sykehusinnkjøp er ikke kjent med at finnes andre lignende preparater som vil komme på markedet den nærmeste tiden. Dersom esketamin besluttet innført på møte i Beslutningsforum 26.04.2021, kan Spravato forskrives fra 1.6.2021, da prisen kan være gyldig fra denne dato. Det eksisterer per i dag ingen anbud som omfatter legemidler innenfor dette bruksområdet.

Informasjon om refusjon av esketamine (Spravato) i andre land

Danmark: Medicinrådet anbefalte 26. august 2020:

Vi anbefaler ikke esketamin, fordi:

- *lægemidlet ikke kan kategoriseres efter Medicinrådets Metoder. Det betyder, at data ikke er gode nok til, at vi kan udtale os sikkert om lægemidlet. Samtidig vurderer vi, at det potentielt kan være mindre sikkert end de lægemidler, man bruger i dag.*
- *lægemidlet ikke er dokumenteret bedre end den behandling, man bruger i dag.*
- *prisen på esketamin er høj. Når man tager usikkerhed omkring effekt og sikkerhed i betragtning, vil en ibrugtagning af esketamin udløse for høje omkostninger for sundhedsvæsenet.*

Sverige: NT rådet gå 25. juni 2020 følgende anbefaling:

- *att Spravato i kombination med antidepressiva kan användas vid unipolär svår terapistresistent depression (F32.2) när andra behandlingsalternativ är uttömda*
- *att patienten bör ha prövat minst fyra behandlingsalternativ mot sin depression innan Spravato prövas*
- *att i övrigt inte använda Spravato*
- *att effekten av behandlingen ska utvärderas kontinuerligt (månadsvis) med både klinisk bedömning och skattningar (MADRS och funktionsskattningsskala). Vid utebliven eller otillräcklig effekt 4–6 veckor efter insättning ska Spravato sättas ut*
- *att registrera behandling med Spravato med åtgärdskoderna DT018, N06AX27*

England: NICE anbefalte januar 2020 ikke Spravato ved behandlingsresistent depresjon

Oppsummering

Det er betydelig usikkerhet knyttet til den eksplorative ICER og alvorlighetsberegningene som Legemiddelverket har presentert. Dette skyldes at det er meget stor usikkerhet knyttet til en rekke sentrale forutsetninger som ligger til grunn for den innsendte helseøkonomiske analysen, og Legemiddelverket har derfor kun presentert eksplorative analyser.



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket		09.10.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger		21.10.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp		15.02.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp		26.03.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	169 dager hvorav 118 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 51 dager.	

Janssen Cilag AS
Drammensveien 288
0283 Oslo

14. April 2021

Beslutningsforum for nye metoder ved Sekretariatet for nye metoder
Helse Sør-Øst RHF

Innspill til metodevurdering og beslutning for esketamin (Spravato) behandling ved behandlingsresistent depresjon (ID-nummer ID2019_116)

Janssen har hatt god dialog med Sykehusinnkjøp og Legemiddelverket underveis i evalueringen. Til tross for dette er det forhold i metodevurderingen Janssen er grunnleggende uenig i og som Janssen mener ikke er tilstrekkelig belyst. Med denne bakgrunn velger Janssen å gi dette innspillet til beslutningstakere i helsevesenet. Innspillet fokuserer på to konkrete forhold:

- 1) En riktigere administrasjonskostnad gir Spravato forbedret kostnadseffektivitet og lavere budsjettkonsekvens

Administrasjonskostnaden i de helseøkonomiske analysene har stor betydning for både kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvens. Administrasjon vil gjennomføres under oppsyn av helsepersonell og kreve monitorering i 90 minutter i etterkant av at pasienten har inhalert nesesprayen. Ved bruk av Sykehusinnkjøp og SLV sine egne veiledninger for kostnadsberegning vil kostnaden til administrasjon og monitorering kunne beregnes til omlag 1350 kroner ¹. Janssen mener dette tyder på at administrasjonskostnaden på 3700 kroner, slik SLV har lagt til grunn for Spravato nesespray inkluderer andre ting enn bare administrasjon og overvåking. Dette støttes også av at satsen som er brukt kommer fra en svensk prisliste for allmenpsykiatrisk konsultasjon i sykehusene. Dette reflekter ikke den behandlingen pasientene fikk i den kliniske studien, der pasientene selvadministrerte legemiddelet og videre ble rutinemessig monitorert i 90 minutter etter administrasjon.

Videre så var studien blindet, noe som innebærer at pasientene i begge armer ble håndtert likt når det kommer til administrasjon og monitorering. Kontakten med pasientene i kontrollarmen i studien var hyppigere enn hva man kan forvente i klinisk praksis ved behandling med orale antidepressiva. Dette vil trolig ha påvirket effekten i kontrollarmen, og dermed underestimert effektforskjellen mellom placebo og Spravato.

Janssen mener at analysen blir konservativ når en både legger til grunn administrasjonskostnad som inkluderer mer enn bare administrasjon og overvåking, samtidig som man benytter en ujustert placeboeffekt fra studien.

Dersom man gjør analysen med Janssen sin antatte kostnad på 1350 kroner for kun administrasjon og overvåking vil merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår vært omlag 250 000 kroner lavere enn beregningen presentert Beslutningsforum gjennom prisnotat. Tilsvarende ville de totale budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenesten blitt redusert med 163 millioner

2) Samfunnsøkonomiske besparelser som ville talt til fordel for Spravato er ekskludert fra analysen

Samfunnsøkonomiske implikasjoner som følge av behandlingsresistent depresjon er ikke inkludert i beslutningsgrunnlaget for Spravato. Spravato har potensial til å redusere sykdomsbyrden og gjennom dette bidra til at pasienter kommer tilbake til en produktiv hverdag. Dette vil kunne gi store samfunnsmessige fordeler, i tillegg til de åpenbare fordelene for pasientene. Dersom evalueringen fra SLV hadde tatt hensyn til samfunnsperspektivet, ville kostnadseffektiviteten for Spravato vært betydelig forbedret og budsjettkonsekvensen betydelig lavere. I TLV sin evaluering av Spravato, fra mai 2020 ble det konkludert med at inklusjon av indirekte samfunnskostnader førte til betydelig forbedret kostnadseffektivitet illustrert ved en nærmest halvering av merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår, fra 600K SEK til 340K SEK ².

Det er i Legemiddelverkets rapport fremhevet at det er svært stor usikkerhet knyttet estimatene både for effekt og kostnader, og dette skal i følge prioriteringsmeldingen medføre lavere betalingsvillighet. Janssen mener at Legemiddelverkets analyse totalt sett er så konservativ at dersom betalingsvilligheten i tillegg senkes vil dette medføre en for konservativ totalvurdering.

Spravato (esketamin) er første nye godkjente legemiddel til behandlingsresistent depresjon på mer enn 30 år. Innføring av Spravato vil kunne ha stor betydning for en gruppe sårbare pasienter som er ikke får tilstrekkelig hjelp med dagens behandlingstilbud.

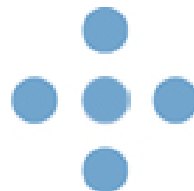
Med vennlig hilsen

Pål Suseg, HEMAR Manager Janssen Cilag AS og,
Barbara Suter, Market access and Government affairs Lead Janssen Cilag AS

Referanser:

¹ Sykehusinnkjøp anbefalinger for kostnadsberegninger i anbud og SLV (enhetskostnadsdatabase) beregner at subkutan injeksjon koster 219. Dette inkluderer kostnadselementer som sykepleierkostnad, engangsutstyr og overhead 25%. Monitorering er ikke inkludert, men legger man til grunn en timekostnad for sykepleier på 1,5 time vil administrasjonskostnaden øke til 1 344 kroner. Dette inkluderer adm. kostnad for subkutan injeksjon på 219 kroner + 1 125 kroner i monitorering (600 * 1,5t + 25% overhead).

² https://www.tlv.se/download/18.1ee533eb171f50617c169b30/1589444018795/bes200513_spravato.pdf



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 046 – 2021 ID2019_078 Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_078 Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason innføres ikke til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.
2. Med tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere relativ effekt mellom ulike behandlingsalternativer. Behandling med daratumumab har for høy pris sammenlignet med andre tilgjengelige kombinasjonsbehandlinger.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_078 Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.*

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2019_078 Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason ikke innføres til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

Med tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere relativ effekt mellom ulike behandlingsalternativer. Behandling med daratumumab har for høy pris sammenlignet med andre tilgjengelige kombinasjonsbehandlinger.

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 (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering og oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Darzalex i henhold til *bestilling ID2019_078 Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS.

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

Om sykdommen

Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) er en blodkreftform som manifesterer seg med ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Ved myelomatose er en enkelt B-lymfocyt blitt

omdannet til en kreftcelle som deler seg ukontrollert, slik at den gradvis kommer til å dominere benmargen. Myelomcellene fortrenger de normale cellene i benmargen og fører til reduksjon av mengden av normale blodceller og immunglobuliner. Myelomcellene sprer seg vanligvis utover i benmargen i knoklene og danner mange små svulster (multiple myelomer). Noen ganger dannes en lokalisert tumor i enkel knokkel, men sykdommen kan også spre seg til blodbanen. Myelomatose er en heterogen sykdom med svært ulike forløp, pasientene kan ha alt fra tidlig refraktær og aggressiv sykdom, til et tilnærmet sykdomsfritt forløp uten progresjon i mange år etter første behandling. Overlevelsen har økt de siste årene på grunn av tilgang til bedre behandling. De fleste pasientene som får høydosebehandling med autolog stamcellestøtte (HMAS) lever mer enn 5 år og mange lever mer enn 10 år. Opptil 10 behandlingslinjer for myelomatose er ikke uvanlig.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I metodevurderingen av lenalidomid (Rd) som vedlikeholdsbehandling etter HMAS, beregnet Legemiddelverket et absolutt prognosetap på ca. 14 QALYs.

Pasientgrunnlag i Norge

Etter lymfom er myelomatose den vanligste hematologiske kreftsykdommen. Prevalensen i Norge per 31.12. 2018 var 2374. Omtrent 15 % av pasientene er < 60 år og cirka 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er < 40 år på diagnositidspunktet. I 2018 ble det diagnostisert 455 nye pasienter med myelomatose. Klinikere har gitt innspill på at 150-225 pasienter vil være aktuelle for induksjonsbehandling og autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) per år. Legemiddelverket antar i sine vurderinger at om lag 200 pasienter vil være aktuelle for induksjonsbehandling per år. Av disse er det usikkert hvor mange pasienter man ønsker å behandle med DVTd eller VRd, og det vil være en vurdering basert på pasientenes alder og komorbiditet.

Behandling med daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd)

Indikasjon

Daratumumab har flere markedsførte indikasjoner for myelomatose. Den indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er: Daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose, hvor autolog stamcelletransplantasjon (HMAS) er aktuelt.

Virkningsmekanisme

Daratumumab er et humant monoklonalt IgG1 κ -antistoff mot CD38-antigener som overuttrykkes på overflaten av myelomatosetumorceller. CD38-proteinet har mange funksjoner, som reseptormediert adhesjon, signalmediering og enzymatisk aktivitet. Daratumumab hemmer vekst av- og induserer apoptose i tumorceller som uttrykker CD38.

Bortezomib er en proteasomhemmer, talidomid et immunmodulerende medikament (imid) og deksametason et kortikosteroid. Det henvises til preparatomtalene for disse for ytterligere informasjon.

Dosering

Den anbefalte dosen av daratumumab er 16 mg/kg kroppsvekt gitt som en intravenøs infusjon. Til den aktuelle indikasjonen doseres DVTd i syklus på 28 dager. Se preparatomtale for doseringsregimet av DVTd.

Bivirkninger

De vanligste alvorlige bivirkningene (≥ 3 %) er nøytropeni, pneumoni, feber og lungeemboli. Infeksjoner var vanligere i DVTd armen og infusjonsrelaterte reaksjoner på daratumumab kombinasjonen oppsto hos 35 % av pasientene.

For ytterligere informasjon om daratumumab, se preparatomtalen for Darzalex.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og det benyttes flere hovedgrupper av legemidler. Behandling av nydiagnostiserte pasienter som er aktuelle for HMAS foregår i fem faser: Induksjonsbehandling, høsting av stamceller, HMAS, konsolidering og vedlikeholdsbehandling

Behandlingsalternativer til nydiagnostiserte pasienter som er aktuelle for HMAS:

VRd = bortezomib, lenalidomid, dexametason

VTd = bortezomib, talidomid, dexametason

VCd = bortezomib, cyklofosfamid, dexametason

DVTd = daratumumab, bortezomib, talidomid, dexametason

DVRd = daratumumab, bortezomib, lenalidomid, dexametason

Norske behandlingsretningslinjer og klinikere anbefaler kombinasjon av bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd) til nydiagnostiserte pasienter som er aktuelle for HMAS. ESMO guidelines anbefaler både VTd, VCd og VRd. Kliniker har gitt innspill på at nye oppdaterte ESMO guidelines er under bearbeidelse og at det sannsynligvis blir endringer i anbefalte regimer.

VTd er den eneste av de tre alternativene (VRd, VCd og VTd) som har godkjent indikasjon for pasientgruppen som er aktuell for HMAS. Ingen av de tre alternativene er metodevurdert.

Legemiddelverkets vurdering av sammenligningsalternativer

På grunn av den ugunstige bivirkningsprofilen til regimer som inkluderer talidomid, er det i klinisk praksis i liten grad ønskelig å benytte denne, men heller benytte andregenerasjons-analogen lenalidomid. Talidomid har flere bivirkninger enn lenalidomid og er ganske toksisk i kombinasjon med bortezomib. I en indirekte sammenlikning konkluderte forfatterne med at kombinasjonsbehandling med talidomid gav kortere progresjonsfri overlevelse og flere behandlingsavbrudd enn tilsvarende kombinasjonsbehandling med lenalidomid.

Det vil i klinisk praksis måtte gjøres en vurdering på om den ekstra effekten ved å legge til daratumumab er verdt den ekstra toksisiteten av talidomid basert på alder og pasientenes komorbiditet. I klinisk praksis er det i de fleste tilfeller, lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason (VRd) som gis. Legemiddelverket mener derfor at relevant koomparator i denne metodevurderingen er VRd.

Det kunne være relevant å undersøke den relative effektforskjellen mellom DVTd og VRd, men VRd har ikke markedsføringstillatelse for aktuell indikasjon og er heller ikke metodevurdert.

Store ulikheter i studiedesign gjør det vanskelig å etablere troverdig relativ effekt basert på indirekte sammenlikning av DVTd mot VRd, som er nødvendig for å kunne gjøre en kostnad per-QALY- analyse.

Det er i metodevurderingen gjort indirekte sammenlikninger mellom DVTd og VRd, DVTd og VCd, samt VTd vs. VRd og VCd. Betydelige ulikheter i studiedesign mellom de studiene som inngikk i de indirekte sammenlikningene gjør at det ikke kan etableres troverdig relativ effekt mot verken VRd eller VCd.

På bakgrunn av de nevnte utfordringene er det ikke mulig å gjøre en kvantitativ vurdering av kostnadseffektiviteten for DVTd mot verken VTd, VRd eller VCd. Legemiddelverket belyser derfor effekt og sikkerhet for DVTd og i tillegg behandlingskostnader for DVTd, VRd, VTd, VCd samt DVRd.

Effektdokumentasjon

Den åpne fase III RCT studien CASSIOPEIA sammenliknet induksjon- og konsoliderings-behandling med DVTd mot VTd. I studien ble pasientene randomisert til å motta DVTd eller VTd som induksjonsbehandling før HMAS og med samme behandling som konsolidering etter HMAS. Pasienter med partiell respons eller bedre etter HMAS ble deretter re-randomisert til vedlikeholdsbehandling med daratumumab eller observasjon. Resultatene viste at det var signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons og signifikant forlenget

progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i DVTd armen sammenliknet med VTd-armen. Det var statistisk signifikant forbedring i favør DVTd for kognitiv funksjon, emosjonell funksjon og reduksjon i smertesymptomer fra baseline til 100 dager etter HMAS.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Det ikke mulig å gjøre en kvantitativ vurdering av kostnadseffektiviteten for DVTd mot verken VTd, VRd eller VCd. Behandlingskostnader for DVTd, VRd, VTd, VCd og DVRd, er beregnet og vises i tabell 1 med maks AUP og i tabell 2 med LIS-AUP.

Tabell 1: Kostnader kombinasjonsbehandling maksimal AUP

Kombinasjon	Inkluderte legemidler	4-ukerskostnad per pasient (NOK)	Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling)
DVTd	Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametason	251 110	1 506 662
VTd	Bortezomib, Talidomid, Deksametason	63 004	378 024
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	108 232	649 393
VCd	Bortezomib, Syklofosfamid, Deksametason	54 921	329 528
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	394 568	1 775 558

Tabell 2: Kostnader kombinasjonsbehandling LIS-AUP inkludert mva.

Kombinasjon	Inkluderte legemidler	4-ukerskostnad per pasient (NOK)	Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling)
DVTd	Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametason	██████	██████
VTd	Bortezomib, Talidomid, Deksametason	██████	██████

VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason		
VCd	Bortezomib, Syklofosfamid, Deksametason		
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason		

Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling) er svært høy for DVTd sammenliknet med andre behandlingsalternativer. DVTd gir en kostnadsøkning på om lag 850 000 NOK (maks AUP) og [REDACTED] per pasient i forhold til VRd.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningene per år fra år 5 ved å ta i bruk DVTd som induksjonsbehandling og konsoliderende behandling ved behandling av nydiagnostiserte myelomatosepasienter som er aktuelle for HMAS vil henholdsvis være 34 millioner NOK basert på maks AUP og om lag [REDACTED] per år. I budsjettanalysen er det antatt at DVTd delvis erstatter VRd. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Effekten av DVTd sammenliknet med VTd er dokumentert og gav signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons samt viste forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Studiedesign med re-randomisering til vedlikeholdsbehandling eller observasjon gir imidlertid stor usikkerhet i forløpsdataendepunktene. PFS og OS data var fortsatt umodne ved siste datakutt. Både PFS og OS endret seg i favør VTd armen fra første til p.t. siste datakutt.

VTd er ikke den behandlingen som vil fortrenge dersom DVTd innføres, fordi norske pasienter i dag i all hovedsak mottar VRd. Den relative effekten mot VRd kan ikke etableres fordi store ulikheter i studiedesign gjør en indirekte sammenlikning lite troverdig. Kostnadseffektiviteten til VRd som induksjonsbehandling er heller ikke etablert da denne behandlingen ikke har godkjent indikasjon, ikke er metodevurdert eller besluttet innført.

Klinikerne har gitt innspill på at kombinasjonsbehandling med talidomid er mer toksisk enn kombinasjonsbehandling med lenalidomid. Det vil da i klinisk praksis gjøres en individuell vurdering mellom valg av DVTd og VRd basert på pasientenes alder og komorbiditet. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil motta DVTd i forhold til VRd.

Pristilbud

Janssen har 10.3.2021 etter prisforhandling bekreftet at nåværende LIS-priser skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maksimal AUP	LIS-AUP inkl. mva.
445729	Darzalex inf kons 100mg/5ml hetteglass	6 097,40	[REDACTED]
397317	Darzalex inf kons 400mg/20ml hetteglass	24 281,00	[REDACTED]
185054	Darzalex inj 1800mg (s.c.)	72 770,60	[REDACTED]

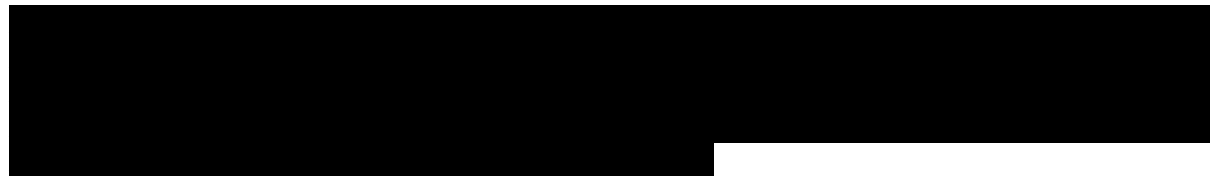
Dette tilsvarer en kostnad for induksjon og konsolidering med Darzalex på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser

Det vises for øvrig til Legemiddelverkets rapport, LIS-prisene som er lagt til grunn i rapporten er ikke endret.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Daratumumab har hittil vært eneste anti-CD38-antistoff på markedet. Isatuksimab er et nytt anti-CD38-antistoff som har fått markedsføringstillatelse, foreløpig i senere linjer.



Følgende metodevurderinger er bestilt: 2019_137: Isatuksimab (Sarclisa)-kombinasjonsbehandling med dexametason og pomalidomid til myelomatose i 3. linje og ID2021_009: satuksimab (Sarclisa) - Indikasjon II Kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason ved myelomatose etter minst en tidligere behandling

Informasjon om refusjon av daratumumab (Darzelex) i andre land

Danmark: Medicinrådet har mottatt anmodning om vurdering¹

Sverige: NT-rådet har anbefalt at metoden kan anvendes 25.6.2020²

England: Under vurdering³

Vurdering fra fagdirektørene

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

Effekten av DVTd sammenliknet mot VTd er dokumentert og gav signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons samt viste forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. I klinisk praksis ønsker man på grunn av den ugunstige bivirkningsprofilen til regimer som inkluderer talidomid, i liten grad å benytte denne, men heller andregenerasjons-analogen lenalidomid.

Det har ikke vært mulig å vurdere relativ effekt mellom aktuelle behandlingsalternativer. Legemiddelverket har gjort en sammenligning av kostnader. Daratumumab har en årskostnad på [redacted]. Det er betydelig differanse i kostnader mellom DVTd/DVRd og de andre kombinasjonsbehandlingene som benyttes til denne pasientgruppen i dag.

Fagdirektørene anbefaler at daratumumab (Darzelex), bortezomib, talidomid og deksametason ikke innføres til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

Med tilgjengelig dokumentasjon er det ikke mulig å vurdere relativ effekt mellom ulike behandlingsalternativer. Behandling med daratumumab har for høy pris sammenlignet med andre tilgjengelige kombinasjonsbehandlinger.

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/daratumumab-darzelex-i-komb-med-bortezomib-thalidomid-og-dexamethason-knoglemarvskraeft>

² [https://janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0e9a79/1593086730712/Daratumumab-\(Darzelex\)-200625.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0e9a79/1593086730712/Daratumumab-(Darzelex)-200625.pdf)

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10449>

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

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_078_Daratumumab_darzalex_ko_mbo-behandling%20myelomatose%20-%20hurtig%20metodevurdering%20-%20offentlig%20versjon.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 Bjørn Gustafsson

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Oslo 31.03.2021

Sak til beslutning: ID2019_078 Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason - kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_078 Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason - kombinasjonsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 29.03.2021 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2019_078: Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.06.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	26.08.2019 – 26.10.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	20.02.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19.06.2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03.07.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	09.02.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	221 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 221 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.01.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.02.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	10.03.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.03.2021
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	71 dager hvorav 29 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 42 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	22.03.2021
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	31.03.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.04.2021

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 18. mars 2021

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

ID2019_078: Daratumumab (Darzalex), bortezomib, talidomid og deksametason til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon

Bakgrunn

Legemiddelverket har gjort en forenklet metodevurdering av legemiddelet Darzalex (daratumumab) i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon (HMAS). Vi viser til metodevurdering av 9.2.2021 hvor Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved metoden.

I metodevurderingen peker Legemiddelverket på forhold knyttet til komparator som gjør at det ikke har vært grunnlag for å gjøre en relevant kostnad-per-QALY analyse i forhold til norsk klinisk praksis, slik Bestillerforum opprinnelig besluttet.

Den aktuelle metoden innebærer å legge til daratumumab til kombinasjonen Bortezomib, talidomid og deksametason (VTd). I norsk klinisk praksis og Helsedirektoratets Handlingsprogram er imidlertid VTd erstattet med Bortezomib, *lenalidomid* og deksametason (VRd). Kostnadseffektiviteten til VRd som induksjonsbehandling er imidlertid ikke etablert da denne behandlingen ikke har godkjent indikasjon, ikke er metodevurdert eller besluttet innført.

Legemiddelverket antar at om lag 200 nydiagnostiserte pasienter er aktuelle for induksjonsbehandling og HMAS hvert år i Norge, og som i dag er aktuelle for VRd. Å ta i bruk DVTd vil innebære å bytte ut lenalidomid (R) med talidomid (T) i grunnbehandlingen, men på grunn av bivirkningsprofilen til talidomid, vil det være kun et fåtall av disse pasienter man ønsker å behandle med DVTd.

Pristilbud

Janssen har 10.3.2021 etter prisforhandling bekreftet at nåværende LIS-priser skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
445729	Darzalex inf kons 100mg/5ml hetteglass	6 097,40	
397317	Darzalex inf kons 400mg/20ml hetteglass	24 281,00	
185054	Darzalex inj 1800mg (s.c.)	72 770,60	



Dette tilsvarer en kostnad for induksjon og konsolidering med Darzalex på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport. Det er ikke gjort analyse av kostnadseffektivitet, men Legemiddelverket har satt opp oversikt over legemiddelkostnader basert på henholdsvis maks AUP og LIS AUP for de mest brukte kombinasjonsbehandlingene for nydiagnostiserte myelomatosepasienter aktuelle for HMAS.

Tabell 1: Kostnader kombinasjonsbehandling maks AUP

Kombinasjon	Inkluderte legemidler	4-ukerskostnad per pasient (NOK)	Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling)
DVTd	Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametason	251 110	1 506 662
VTd	Bortezomib, Talidomid, Deksametason	63 004	378 024
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	108 232	649 393
VCd	Bortezomib, Syklofosfamid, Deksametason	54 921	329 528
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	394 568	1 775 558

Tabell 2: Kostnader kombinasjonsbehandling LIS-AUP inkl mva

Kombinasjon	Inkluderte legemidler	4-ukerskostnad per pasient (NOK)	Totalkostnader per fullførte behandlingsforløp per pasient (uten vedlikeholdsbehandling)
DVTd	Daratumumab, Bortezomib, Talidomid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]
VTd	Bortezomib, Talidomid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]
VRd	Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]
VCd	Bortezomib, Syklofosfamid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]
DVRd	Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomid, Deksametason	[REDACTED]	[REDACTED]



Legemiddelverket skriver at Daratumumab har vist effekt i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) som induksjon før, og konsolidering etter HMAS til nydiagnostiserte pasienter sammenliknet med bortezomib, talidomid, deksametason (VTd). DVTd gav signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons samt viste forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. Studiedesign gir imidlertid stor usikkerhet i forløpsdataendepunktene PFS og OS, samtidig var PFS og OS data fortsatt umodne ved siste datakutt. Både PFS og OS endret seg i favør VTd armen fra første til p.t. siste datakutt. Bivirkningsprofilen fra CASSIOPEIA-studien viste at bivirkningene var overveidende like i type for de to behandlingsarmene.

Relativ effekt mellom DVTd og VRd må etableres gjennom indirekte sammenlikninger. Legemiddelverket fant at det var vanskelig å etablere et valid relativt effektestimat for DVTd mot VRd. Hverken VRd eller VCD har markedsført indikasjon for pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for HMAS

Sykehusinnkjøp mener det er betydelig differanse i kostnader mellom DVTd og de mest brukte kombinasjonsbehandlingene for nydiagnostiserte myelomatosepasienter aktuelle for HMAS. Det er ikke mulig å vurdere om merkostnadene er innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling.

Budsjettkonsekvenser

Vi viser til Legemiddelverkets rapport. I budsjettberegningen er det lagt til grunn at DVTd vil bli gitt til 20 % av nydiagnostiserte myelomatosepasienter som skal til HMAS. Budsjettberegningene er gjort med fratrekk av kostnad av VRd, som ikke er besluttet innført av RHFene.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	34 millioner
LIS pris inkl. mva	■ millioner

Betydning for fremtidig anskaffelse

Daratumumab har hittil vært eneste anti-CD38-antistoff. Det er nå godkjent et nytt anti-CD38-antistoff, isatuksimab, foreløpig i senere linjer. Daratumumab og isatuksimab vurderes som faglig likeverdige der disse brukes i kombinasjon med samme legemidler. På sikt er det derfor ventet konkurranse innen anti-CD38-antistoff til behandling av myelomatose. Lenalidomid som inngår i VRd har patentfall i 2022 og Sykehusinnkjøp planlegger å gjennomføre konkurranse slik at nye priser for lenalidomid kan tre i kraft første kvartal 2022. Slike generiske konkurranser medfører erfaringsmessig store rabatter.

Informasjon om refusjon av daratumumab (Darzelex) i andre land

Danmark: Medicinrådet har mottatt anmodning om vurdering¹

Sverige: NT-rådet har anbefalt at metoden kan anvendes 25.6.2020²

England: Under vurdering³

¹ <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/daratumumab-darzelex-i-komb-med-bortezomib-thalidomid-og-dexamethason-knoglemarvskraeft>

² [https://janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0e9a79/1593086730712/Daratumumab-\(Darzelex\)-200625.pdf](https://janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0e9a79/1593086730712/Daratumumab-(Darzelex)-200625.pdf)

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10449>



Oppsummering

Daratumumab vurderes for innføring som induksjons- og konsolideringsbehandling av pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon.

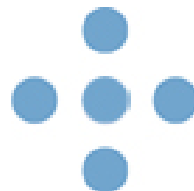
Ifølge metodevurderingen viser klinisk studie at det er signifikant økt andel pasienter med stringent komplett respons og signifikant forlenget progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse ved behandling med daratumumab i kombinasjon med bortezomib, talidomid og deksametason (DVTd) sammenlignet med VTd. I klinisk praksis benyttes i dag VRd, Legemiddelverket kunne ikke etablere troverdig relativ effekt mot hverken VRd eller VCd.

Det er dermed ikke kjent om de betydelige merkostnadene knyttet til daratumumab er innenfor hva som kan anses som kostnadseffektiv behandling.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	7.1.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.2.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	10.3.2021	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	18.03.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	71 dager hvorav 29 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 42 dager.	



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 047 – 2021 ID2016_057 Voretigene neparvovec (Luxturna®) til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet – 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 angående ID2016_057 Voretigene neparvovec (Luxturna®) til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet – 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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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

1. Voretigene neparvovec (Luxturna®) innføres ikke til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.
2. Det er usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen og prisen er for høy.

Oslo, 19.04. 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2016_057 Voretigene neparvovec (Luxturna®) til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet – Ny vurdering.

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 19.04.2021

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

Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID2016_057 Voretigene neparvovec (Luxturna®) til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet - Ny vurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at Voretigene neparvovec (Luxturna®) ikke innføres til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.

Det er usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen og prisen er for høy.

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

Bakgrunn

Det vises til Legemiddelverkets metodevurdering *ID 2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet*, prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF av 06.02.2020, og sak i Beslutningsforum den 30.03.2020. Beslutningsforum gjorde i sak 027-2020 følgende beslutning:

- 1. Voretigene neparvovec (Luxturna®) innføres ikke nå til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.*
- 2. Voretigene neparvovec (Luxturna®) er et nytt behandlingstilbud som kan bremse synstapet ved arvelig retinal dystrofi. Det er dokumentert effekt av behandlingen, men usikkerhet knyttet til langtidseffekten. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men den aktuelle prisen er alt for høy.*

Med bakgrunn i en henvendelse fra øyeavdelingen ved OUS, bad Beslutningsforum i sak 080-2020 i møte 31.august 2020, Sykehusinnkjøp HF om å kontakte leverandøren for å diskutere nytt pristilbud. Etter dialog og prisforhandlinger med Novartis mottok Sykehusinnkjøp den 11.12.2020 et forslag om en resultatbasert prisavtale. Avtaleforslaget innebar [REDACTED]

ikke egnet til

å håndtere usikkerheten knyttet til langtidseffekten av metoden.

Sykehusinnkjøp fremla forslaget om utfallsbasert avtale til Interregionalt Fagdirektørmøte 15.2.2021. Det interregionale fagdirektørmøte gjorde følgende beslutning:

Etter en helhetsvurdering mener fagdirektørene at det ikke er aktuelt å inngå en avtale med firmaet basert på avtaleforslaget slik det nå foreligger. Prisen er fortsatt for høy, og observasjonsperioden for kort, til å kunne bedømme effekt hos den enkelte pasient. Sykehusinnkjøp bes gå i ny dialog med firma før saken fremmes for Beslutningsforum

Sykehusinnkjøp har etter dialog og prisforhandlinger mottatt et nytt pristilbud fra Novartis 22.03.2021, og basert på det nye pristilbudet legges det her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen (ID2016_057)

Om sykdommen

Arvelig retinal dystrofi er en gruppe sjeldne øyesykdommer der fotoreseptorene i retina (netthinnen) degenereres. Sykdommen karakteriseres av nedsatt evne til å se i svakt lys og mørke (nattblindhet), gradvis innsnevring av synsfeltet, tap av skarpsyn, tap av fargesyn og nystagmus (ufrivillige øyebevegelser). Alder ved diagnostisering, sykdomsprogresjon og klinisk uttrykk varierer, og en rekke ulike kliniske diagnoser er brukt for samme genotype, blant annet Lebers kongenitale amaurose og Retinitis pigmentosa. Noen bevarer godt sentralsyn hele livet, andre kan bli blinde i ung voksen alder.

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet. Disse pasientene har nedsatt syn ved fødsel, og blir blinde i ung voksen alder.

Genet RPE65 er et av nærmere 300 gener hvor mutasjoner kan gi opphav til arvelig retinal dystrofi. Mutasjonen arves recessivt, det vil si at begge foreldre er bærere av mutasjonen (biallelisk). Aktiviteten til genet RPE65 er nødvendig i kjeden av kjemiske reaksjoner som omdanner lys til elektriske signaler i den visuelle (retinoide) syklus. RPE65-genet lager RPE65-proteinet, som er et nødvendig enzym i denne syklusen. Mutasjoner i RPE65-genet fører til redusert eller manglende aktivitet av dette proteinet, noe som blokkerer den visuelle syklusen og resulterer i synstap.

Barn med bialleliske RPE65-mutasjoner er født med nedsatt syn og nystagmus. Ifølge kliniske eksperter vil disse barna fanges opp ved nyfødtundersøkelsen eller ved seks-ukerskontroll på helsestasjonen. Dagens gentesting identifiserer pasienter med bialleliske RPE65-mutasjoner.

Alvorlighet og prognosetap

Arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet er alvorlig. Personer med RPE65-mutasjoner er født svaksynte og blir blinde i ung voksen alder. Den innsendte helseøkonomiske modellen er lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med arvelig retinal dystrofi. Beregninger gjort i innsendt modell fra Novartis, med forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, tilsier et absolutt prognosetap på cirka 28 QALY. Legemiddelverket mener at absolutt prognosetap er noe lavere enn dette, og har i en eksplorativ analyse forsøkt å ta hensyn til adaptasjon til ny tilstand. Beregnet APT blir da cirka 18 QALY. Dette er en usikker og forenklet analyse, men den er likevel egnet til å illustrere at inklusjon av adaptasjon har stor betydning for resultatet.

Pasientgrunnlag i Norge

Det finnes ikke et nasjonalt register for pasienter med arvelig retinal dystrofi. Det er per i dag identifisert åtte personer med retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner i Norge. Norske kliniske eksperter antar at det vil være om lag 0,5–1 nytt tilfelle hvert år.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi i dag. Dagens tilbud er optimalisering av synsrestfunksjon gjennom ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandicap (best supportive care, BSC). Symptomatisk behandling med vitamin A ved Retinitis pigmentosa kan kanskje forsinke sykdomsutviklingen, men risiko for bivirkninger (leverskade, fosterskade) foreligger.

Behandling med voretigen neparvovek (VN) (Luxturna)

Voretigene neparvovec er et genterapiprodukt som inneholder en normal kopi av RPE65-genet som kan produsere manglende protein og dermed forbedrer funksjonelt syn ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet. Det er kun de retinale cellene som ligger i nærheten av injeksjonsstedet som blir behandlet med VN, dvs. kun 1/4 – 1/3 av retina. Forbedring i synsfelt er vist å korrelere med området av retina som er behandlet. Retinale celler som ligger utenfor det behandlede området vil fortsette å degenerere i takt med sykdommens naturlige forløp.

Indikasjon

Behandling av voksne og pediatriske pasienter med synstap på grunn av nedarvet retinal dystrofi forårsaket av bekreftet bialleliske RPE65-mutasjoner, og som har tilstrekkelig med levedyktige retinale celler.

Virkningsmekanisme

VN er en genterapi. VN er et modifisert virus (adenoassosiert virusvektor serotype 2, AAV2) som inneholder en funksjonell kopi av RPE65-genet. Etter injeksjon leverer viruset RPE65-genet til retinale pigmentepitelceller. Dette vil ikke reparere eller fjerne det defekte RPE65-genet, men vil gi cellen en normal kopi av genet. Det nye genet fungerer fysisk adskilt fra DNA-et i cellen. Med et funksjonelt RPE65-gen kan cellen begynne å produsere RPE65-proteinet og dermed gjenopprette den visuelle syklusen.

Dosering

En enkeltdose på $1,5 \times 10^{11}$ vg¹ VN i hvert øye. Hver dose administreres inn i subretinalrommet i et totalt volum på 0,3 ml. Den enkelte prosedyren for administrering i hvert øye utføres på separate dager med et kort intervall, men ikke med færre enn 6 dager mellom hverandre.

Pasienten gis anestesi før prosedyren. Først utføres vitrektomi, dvs. at glasslegemet i øyet fjernes. Vitrektomi er en standard prosedyre som brukes ved flere intervensjoner i øyet. Etter at vitrektomien er fullført, injiseres VN som en subretinal injeksjon. Subretinal injeksjon er ikke en vanlig prosedyre, og bør gjennomføres av en retinakirurg med erfaring i å utføre makulakirurgi.

Ifølge kliniske eksperter har alle universitetssykehus i Norge retinakirurger som er kvalifisert til å gjøre denne typen behandling. I første omgang mener klinikerne at det bør være minst to behandlingssentre i Norge. Det skal være tre kvalifiserte retinakirurger tilgjengelig ved hver VN-administrasjon. Helsepersonell som er involvert i håndtering, klargjøring og administrasjon av VN gjennomgår trening før behandlingen.

Kliniske eksperter sier det er ønskelig å opprette et skandinavisk nettverk der behandling av enkeltpasienter kan diskuteres. Det vil ifølge kliniske eksperter ikke være aktuelt å behandle

¹ vg – vektor genom

pasienter med langtkommet synstap på grunn av risiko for å ødelegge siste rest av synsfunksjon ved selve administrasjonsprosedyren.

Bivirkninger

Det ble rapportert bivirkninger relatert til selve prosedyren for administrering hos en betydelig andel av pasientene (69 %). Tre pasienter (7 %) opplevde alvorlige bivirkninger; permanent tap av foveafunksjon, retinaløsning og økt intraokulært trykk med optikusatrofi.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt er i hovedsak basert på fase 3-studien 301/302. Dette er en åpen, randomisert studie som sammenlignet VN med ingen behandling/observasjon. Pasientene i komparatorarmen fikk behandling med VN etter ett år (crossover). Studien inkluderte 31 pasienter (hvorav 29 fikk VN) med bialleliske RPE65-mutasjoner og betydelig synstap. Gjennomsnittsalderen var 15 år (fra 4 til 44 år).

Resultatene fra studie 301/302 viser at behandling med VN gir en klinisk relevant forbedring av funksjonelt syn på kort sikt, men varigheten av effekten er svært usikker. Studie 301/302 har foreløpig data fra fire års oppfølging. På gruppenivå ble effekten opprettholdt i denne perioden, selv om effekten ikke var stabil for alle pasientene. Det er biologisk plausibelt at retinale celler som er behandlet med VN fortsetter å uttrykke funksjonelt RPE65 protein over lang tid. Dette kan gjøre at behandlede pasienter bevarer sentralsynet lengre. Inntil 75 % av retina er ubehandlet, og vil fortsette å degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp. Dette kan gjøre at behandlede pasienter får en gradvis innsnevring av synsfeltet.

Legemiddelverket antar i sin hovedanalyse en 15 års effektvarighet av VN, og deretter 50 % langsommere sykdomsprogresjon enn ved naturlig sykdomsforløp, er svært usikker. Ved en slik modellering antar Legemiddelverket en viss gjenværende effekt av VN gjennom hele modellens tidshorisont. Det finnes ikke empirisk dokumentasjon som kan støtte denne antagelsen.

Det finnes studiedata om relativ effekt av VN versus BSC for kun ett år. Utover dette er data om naturlig sykdomsforløp uten behandling hentet fra en retrospektiv studie hvor det er samlet inn kliniske data for 70 pasienter med bialleliske RPE65-mutasjoner.

Det mangler dokumentasjon om helserelatert livskvalitet for pasienter med RPE65-mediert retinal dystrofi, både på kort og lang sikt, og med og uten behandling med VN. Nyttevektene i Novartis' basecase er basert på en vignettstudie, der seks kliniske eksperter har vurdert livskvaliteten til pasienter med synstap. I den helseøkonomiske analysen er det heller ikke tatt hensyn til at livskvaliteten for mange av pasientene vil øke igjen en tid etter synstap/blindhet på grunn av adaptasjon.

Helseøkonomi lagt til grunn i Beslutningsforum sak 027-2020

ved behandling av sak 027-2020 i Beslutningsforum var ICER med tilbudt LIS-pris av 03.02.2020, beregnet til [REDACTED] og budsjettkonsekvensene beregnet til [REDACTED] NOK per år de to første årene, deretter i underkant av [REDACTED] NOK per år.

Nytt pristilbud av 22.03.2021

Novartis har 22.3.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
554903	Luxturna, Konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning, 1 sett	4 443 048.90	

1 sett tilsvarende behandling til ett øye, behandling av én pasient (to øyne) koster dermed om lag 8,9 millioner NOK maks AUP. Med tilbudt LIS-AUP er kostnaden for behandling pr pasient snaut millioner NOK. Ved forrige vurdering i Beslutningsforum var kostnaden for behandling pr pasient snaut millioner NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket om å oppdatere analysen med pristilbud av 22.3.2021:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	2 374 253 NOK
LIS pris mottatt 22.3.2021 uten mva	

Budsjettkonsekvenser

Sykehusinnkjøp har ikke bedt Legemiddelverket om nye analyser.

Pris pr behandling er med siste tilbud millioner NOK pr pasient (én behandling pr øye). Per i dag er det identifisert 8 personer med RPE65-mutasjoner i Norge, og deretter vil det være om lag 0,5-1 nye tilfeller hvert år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet er første legemiddel til denne indikasjonen. Det er ikke ventet andre legemidler til denne indikasjonen på kort sikt.

Ved en eventuell innføring vil behandlingen tilbys på ett eller to behandlingssentre i Norge (OUS og ev. Haukeland). Novartis har forhandlet med Sykehusapotekene og OUS om en distribusjonsavtale for Luxturna. En tilsvarende avtale vil kunne inngås med andre aktuelle Helseforetak. Luxturna kommer i dypfryser direkte fra Tyskland, holdbarheten til legemidlet samt størrelsen på beholder tillater ikke mellomlagring et eller flere steder i Norge. Luxturna vil derfor ikke kunne distribueres på vanlig måte via grossist, men leveres direkte fra Novartis til

Sykehusapotekene. Sykehusapotekene istandgjør legemidlet før det sendes til øyeavdelingen der det administreres til pasient.

Informasjon om refusjon av voretigene neparvovec (Luxturna) i andre land

Sverige:

NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Luxturna vid hereditär retinaldystrofi (14-10-2019)²

Danmark:

Medicinerådet anbefaler fra 23.4.2020 voretigene neparvovec som mulig standardbehandling til pasienter med arvelig RPE65-relateret nethindedystrofi³. «Medicinerådet vurderer, at prisen på voretigene neparvovec fortsatt er urimeligt høj. Den ny betalingsaftale ændrer dog omkostningerne i en grad, så Rådet finder, at de nu står mål med den kliniske merværdi, når alvorlighedsprincippet samtidig tages i betragtning». «Den nye aftale betyder, at regionerne betaler for lægemidlet i rater i stedet for på én gang – og kun, hvis det virker: Patienterne skal nemlig til tjek på fastsatte tidspunkter, og hvis det viser sig, at lægemidlet ikke har den ønskede effekt, skal de efterfølgende rater ikke betales. Hvis lægemidlet virker, er prisen den samme som ved det tidligere tilbud.»⁴

NICE

(NHS):

«Voretigene neparvovec is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating RPE65-mediated inherited retinal dystrophies in people with vision loss caused by inherited retinal dystrophy from confirmed biallelic RPE65 mutations and who have sufficient viable retinal cells. It is recommended only if the company provides voretigene neparvovec according to the commercial arrangement».⁵

Vurdering fra fagdirektørene

Diskusjon

Dette er en revurdering der firma har gitt nytt pristilbud, men fortsatt er prisen svært høy. Det er ikke tilkommet nye data siden beslutningen i Beslutningsforum 30.03.2020. Det er kun 4 års oppfølgingsdata og det er fortsatt stor usikkerhet rundt langtidseffekten. Nytt pristilbud fra Novartis gir en

[Redacted text block]

² [https://www.janusinfo.se/download/18.30896a3216dbdf9df5b3d397/1571053054129/Voretigene-neparvovec-\(Luxturna\)-191014.pdf](https://www.janusinfo.se/download/18.30896a3216dbdf9df5b3d397/1571053054129/Voretigene-neparvovec-(Luxturna)-191014.pdf)

³

https://medicineradet.dk/media/ahzdvdqwm/mediciner%C3%A5dets_anbefaling_vedr_voretigene_neparvovec_til_arvelig_rpe65-relateret_nethindedystrofi-vers-2-0_adlegacy_123043.pdf

⁴ <https://medicineradet.dk/nyheder/2020/medicineradet-anbefaler-luxturna-som-standardbehandling>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/chapter/1-Recommendations>

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Anbefaling fra fagdirektørene

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

Arvelig retinal dystrofi som skyldes mutasjoner i RPE65-genet er alvorlig. Personer med RPE65-mutasjoner er født svaksynte og blir blinde i ung voksen alder. Det finnes ingen behandling som kan bremse synstapet ved arvelige retinal dystrofi i dag. Dagens tilbud er optimalisering av synsrestfunksjon gjennom ulike synshjelpemidler og hjelp til mestring av synshandikap.

Luxturna er klassifisert som genterapi etter direktivet om avanserte terapier. Det er dokumentert effekt av behandlingen, men studien omfatter få pasienter og har kort observasjonstid. Det er usikkert hvor lenge effekten av behandlingen vil vare. Det er identifisert åtte personer med RPE65-mutasjoner i Norge, og det antas at det vil være ett nytt tilfelle hvert eller annet hvert år. Behandling med Luxturna er en engangsbehandling.

Forventet nytte av behandlingen er beregnet til cirka 3 QALY, men denne beregningen er usikker. Det er usikkerhet vedrørende beregningen av absolutt prognosetap. Ved å hensynte adaptasjon av ny tilstand har Legemiddelverket beregnet APT til ca 18 QALY.

Kostnader per pasient til denne engangsbehandlingen er med tilbudt pris beregnet til knapt [REDACTED]
[REDACTED] Med den tilbudte LIS-pris er merkostnad per vunnet QALY beregnet til [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at voretigene neparvovec (Luxturna®) ikke innføres til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.

Det er usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen og prisen er for høy.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgere fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Voretigene%20Neparvovec%20\(Luxturna\) ID2016 057 offentlig%20utgave%20-%20oppdatert%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Voretigene%20Neparvovec%20(Luxturna) ID2016 057 offentlig%20utgave%20-%20oppdatert%20versjon.pdf)

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 25. Mars 2021

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

ID2016_057: Voretigen neparvovec (Luxturna) Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 genet

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering fra Legemiddelverket av 2.12.2019 og prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF 6.2.2020, samt beslutning i Beslutningsforum 30.3.2020. Vi viser til oppdrag fra Beslutningsforum 8.9.2020 og beslutning i Interregionalt Fagdirektørmøte 15.2.2021.

Fra metodevurderingen:

“Virkestoffet i Luxturna er et modifisert virus som inneholder en normal kopi av RPE65-genet. Etter injeksjon leverer viruset genet til cellene i netthinnen slik at denne normale genkopien kan brukes til å produsere det manglende proteinet. Pasienten må ha tilstrekkelig med levedyktige netthinneceller for å kunne få behandling med Luxturna.”

“I en studie med 31 pasienter er det vist at Luxturna forbedrer funksjonelt syn, det vil si pasientens evne til å navigere gjennom ulike hindringer, særlig ved svak belysning. Denne forbedringen er vist å vedvare i minst 4 år. Det er imidlertid kun en liten del av netthinnen som blir behandlet med Luxturna¹, og det er ikke kjent i hvilken grad pasienter som er behandlet vil oppleve synstap på lang sikt.

Vi mangler også data på helserelatert livskvalitet for personer med synstap på grunn av RPE65-mutasjoner – på kort og lang sikt, og med og uten behandling med Luxturna.»

«Legemiddelverket har gjort en analyse der merkostnaden for Luxturna er 2,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med BSC. Dette resultatet er imidlertid svært usikkert, og i mange av scenarioanalysene er merkostnaden per QALY høyere.»

«Per i dag er det identifisert 8 personer med RPE65-mutasjoner i Norge, og deretter vil det være om lag 0,5-1 nye tilfeller hvert år.»

«Den innsendte helseøkonomiske modellen er lite egnet til å gjøre en troverdig, kvantitativ beregning av alvorlighet».

I en eksplorativ analyse beregnet Legemiddelverket at APT er ca. 18 QALY.

¹ «Inntil 75 % av retina er imidlertid ubehandlet og vil fortsette å degenerere i takt med naturlig sykdomsforløp. Dette kan gjøre at behandlede pasienter får en gradvis innsnevring av synsfeltet»



Fra prisnotat av 6.2.2020:

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) var med tilbudt LIS-pris [REDACTED] NOK

Vi viser videre til Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (30.03.2020)

1. Voretigene neparvovec (Luxturna®) innføres ikke nå til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.
2. Voretigene neparvovec (Luxturna®) er et nytt behandlingstilbud som kan bremse synstapet ved arvelig retinal dystrofi. Det er dokumentert effekt av behandlingen, men usikkerhet knyttet til langtidseffekten. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men den aktuelle prisen er alt for høy.

Vi viser til at i etterkant av møte i Beslutningsforum for nye metoder i 31.august 2020 (sak 080-20), bad Beslutningsforum Sykehusinnkjøp HF om å kontakte leverandøren for å se på saken en gang til.

Vi viser til at Sykehusinnkjøp presenterte et forslag om utfallsbasert avtale til Interregionalt Fagdirektørmøte 15.2.2021, med følgende beslutning:

Etter en helhetsvurdering mener fagdirektørene at det ikke er aktuelt å inngå en avtale med firmaet basert på avtaleforslaget slik det nå foreligger.

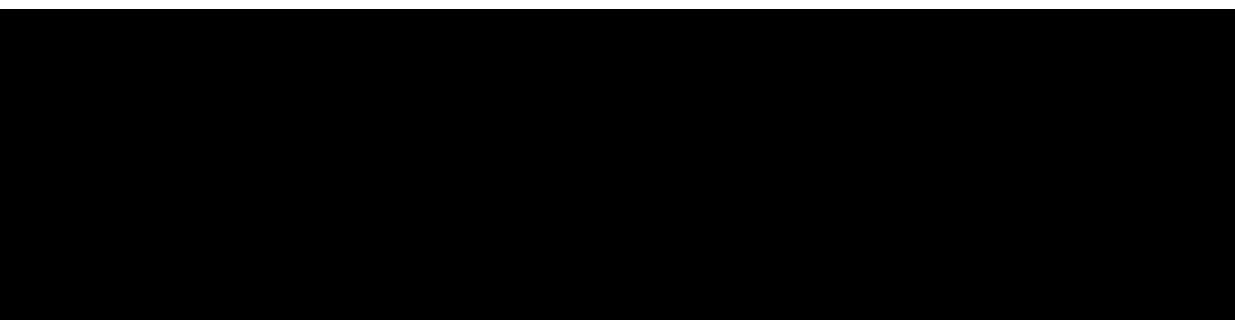
Prisen er fortsatt for høy, og observasjonsperioden for kort, til å kunne bedømme effekt hos den enkelte pasient. Sykehusinnkjøp bes gå i ny dialog med firma før saken fremmes for Beslutningsforum

Pristilbud

Novartis har 22.3.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende pris:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
554903	Luxturna, Konsentrat og væske til injeksjonsvæske, oppløsning, 1 sett	4 443 048.90	[REDACTED]

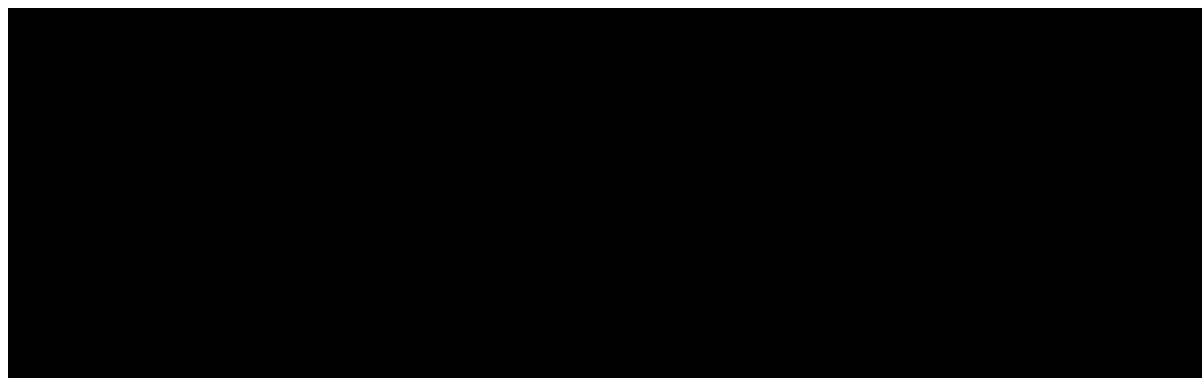
1 sett tilsvarer behandling til ett øye, behandling av én pasient (to øyne) koster dermed om lag 8,9 millioner NOK maks AUP. Med tilbudt LIS-AUP er kostnaden for behandling pr pasient snaut [REDACTED] millioner NOK. Ved forrige vurdering i Beslutningsforum var kostnaden for behandling pr pasient snaut [REDACTED] millioner NOK LIS-AUP.



Kostnadseffektivitet:

Sykehusinnkjøp har bedt Legemiddelverket om å oppdatere analysen med pristilbud av 22.3.2021:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	2 374 253 NOK
LIS pris mottatt 22.3.2021 uten mva	[REDACTED]



I metodevurderingen fremkommer det at det er ønskelig å opprette et skandinavisk nettverk av kliniske eksperter der behandling av enkeltpasienter kan drøftes, dersom metoden kan innføres. Ifølge preparatomtalen må pasienten ha «tilstrekkelig med levedyktige retinale celler» for å være indisert for behandling med VN. Legemiddelverket skriver at «Det er imidlertid ikke spesifisert hvordan dette kan måles og bestemmes i klinisk praksis. I studie 301/302 var tilstrekkelig med levedyktige retinale celler definert som:

- OCT viser retinatykkelse $> 100 \mu\text{m}$ i bakre pol
- ≥ 3 papillediameter retina uten atrofi eller pigmentdegenerasjon i bakre pol
- Gjenværende synsfelt > 30 grader (fiksert)»

I metodevurderingen viser kliniske eksperter til at det i Frankrike er satt kriterier for hvem som tilbys behandling med VN. Det er tatt utgangspunkt i at pasienten må ha tilstrekkelig med levedyktige retinale celler. Klinikerne refererer at kriteriene er: Tilstrekkelige resultater fra OCT, gjenværende minimum 3 papillediameter med frisk retina, synsfelt over 30 grader og alder under 20 år.

Budsjettkonsekvenser

Sykehusinnkjøp har ikke bedt Legemiddelverket om nye analyser.

Pris pr behandling er med siste tilbud [REDACTED] millioner NOK pr pasient (én behandling pr øye). Per i dag er det identifisert 8 personer med RPE65-mutasjoner i Norge, og deretter vil det være om lag 0,5-1 nye tilfeller hvert år.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemiddelet er første legemiddel til denne indikasjonen. Det er ikke ventet andre legemidler til denne indikasjonen på kort sikt.

Sykehusinnkjøp viser til informasjon i prisnotat av 6.2.2020.

Ved en eventuell innføring vil behandlingen tilbys på ett eller to behandlingssentre i Norge (OUS og ev. Haukeland). Novartis har forhandlet med Sykehusapotekene og OUS om en distribusjonsavtale for Luxturna. En tilsvarende avtale vil kunne inngås med andre aktuelle Helseforetak. Luxturna kommer i dypfryser direkte fra Tyskland, holdbarheten til legemidlet samt størrelsen på beholder tillater ikke mellomlagring et eller flere steder i Norge. Luxturna vil derfor ikke kunne distribueres på vanlig måte via grossist, men leveres direkte fra Novartis til Sykehusapotekene. Sykehusapotekene istandgjør legemidlet før det sendes til øyeavdelingen der det administreres til pasient.



Informasjon om refusjon av voretigene neparvovec (Luxturna) i andre land

Sverige:

NT-rådets rekommendation till regionerna är att inte använda Luxturna vid hereditär retinaldystrofi (14-10-2019)²

Danmark:

Medicinrådet anbefaler siden 23.4.2020 voretigene neparvovec som mulig standardbehandling til pasienter med arvelig RPE65-relateret nethindedytrofi³. «Medicinrådet vurderer, at prisen på voretigene neparvovec fortsatt er urimeligt høj. Den ny betalingsaftale ændrer dog omkostningerne i en grad, så Rådet finder, at de nu står mål med den kliniske merværdi, når alvorlighedsprincippet samtidig tages i betragtning». «Den nye aftale betyder, at regionerne betaler for lægemidlet i rater i stedet for på én gang – og kun, hvis det virker: Patienterne skal nemlig til tjek på fastsatte tidspunkter, og hvis det viser sig, at lægemidlet ikke har den ønskede effekt, skal de efterfølgende rater ikke betales. Hvis lægemidlet virker, er prisen den samme som ved det tidligere tilbud.»⁴

NICE (NHS):

«Voretigene neparvovec is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating RPE65-mediated inherited retinal dystrophies in people with vision loss caused by inherited retinal dystrophy from confirmed biallelic RPE65 mutations and who have sufficient viable retinal cells. It is recommended only if the company provides voretigene neparvovec according to the commercial arrangement.»⁵

Oppsummering

Sykehusinnkjøp HF viser til at i etterkant av møte i Beslutningsforum for nye metoder i 31.august 2020 (sak 080-20), bad Beslutningsforum Sykehusinnkjøp HF om å kontakte leverandøren for å se på saken en gang til. Dialogen ledet til et nytt pristilbud 22.3.2021, Legemiddelverket har oppdatert den helseøkonomiske analysen med nytt pristilbud. Oppdatert merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår er [REDACTED]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

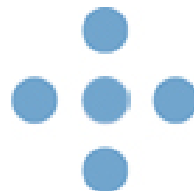
² [https://www.janusinfo.se/download/18.30896a3216dbdf9df5b3d397/1571053054129/Voretigen-neparvovec-\(Luxturna\)-191014.pdf](https://www.janusinfo.se/download/18.30896a3216dbdf9df5b3d397/1571053054129/Voretigen-neparvovec-(Luxturna)-191014.pdf)

³

https://medicinraadet.dk/media/ahzdvdqw/medicinr%C3%A5dets_anbefaling_vedr_voretigene_neparvovec_til_arvelig_rpe65-relateret_nethindedytrofi-vers-2-0_adlegacy_123043.pdf

⁴ <https://medicinraadet.dk/nyheder/2020/medicinraadet-anbefaler-luxturna-som-standardbehandling>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/chapter/1-Recommendations>



Møtedato: 26.04.2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 048-2021 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

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 legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 15. april 2021. De som er **gule** mangler beslutning.

Det gjøres særskilt oppmerksom på at oversikten også inneholder kostnad per QALY med priser som er unntatt offentlighet. Derfor er saksdokumentene i denne saken unntatt offentlighet, jf. off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 15. april 2021 tas til orientering.

Oslo, 19. april 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder,

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Sykdomsområde	Kostnad per QALY, listepris	Dato for beslutning	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000		Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill		Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000		Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000		Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill		Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000		Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000		Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)		Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA		Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000		Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill		Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill		Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000		Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill		Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)		Ja
Ferdigstilt 2015							
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000		Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000		Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000		Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000		Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA		Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000		Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000		Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000		Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000		Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	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	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA		Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill		Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000		Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000		Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA		Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill		Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA		Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill		Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill		Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir		Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill		Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA		Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA		Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	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	Kyprolis + deksametason	Karfizomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000		Ja
	ID2016_021	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000		Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000		Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000		Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA		Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000		Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene		Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose			Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje			Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskelslækt	16 000 000 - 40 000 000		Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.		Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.		
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000		Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA		Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft, 2. linje, revurdering	1 040 000		Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000		Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA		Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotoxumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)		Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA		Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869		ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000		ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?		ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK		ja
Ferdigstilt 2018							
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA		ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000		ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linje"	874 018		ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**		nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*		ja

	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**		ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*		ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*		Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*		Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000		nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA		Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA		nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000		ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC ALK positiv	1 490 000		ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000		nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*		na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA		Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*		Nei
	ID2017_074	Penthrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*		Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*		ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000		nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*		Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA		ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*		Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*		Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*		ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*		nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000		ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovir	HIV	NA*		Nei, man kan inngå i fremtidige anbud

	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000		Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000		Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA		Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000		ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA		ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkasetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA		nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000		nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*		nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000		nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na		nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*		ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na		ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na		ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na		ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000		ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner		nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	22.03.2021	JA
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*		nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000		nei
Ferdigstilt 2019							
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner		nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*		ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na		ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh			ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*		ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*		nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na		nei
	ID2018_085	Levipidon	Levometadon	opioidavh.	na		ja***
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill		ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na		nei

	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na		nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na		nei
	ID2017_114	Veyvondi	vonicoq alfa	Von Willebrands sykdom	na		ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	irin, lamivudin og tenofovir disoproxil	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfater	> 11 millioner		ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner		nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner		ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na		ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilsons sykdom	na		ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*		ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na		ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na		ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000		ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na		ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)		nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)		nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na		Nei, på grunn av pris
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	na		ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000		ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA		ja
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	Nei først, ny pris ja 21 sept.2020	Ja
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na		ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*		ja

	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na		ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na		nei
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na		nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na		ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na		ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000		ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000		ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na		ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na		ja
	ID2018_090	palbociclib	Ibrance	ca mammae	1 300 000		ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000		ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na		nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000		ja
	ID2018_059 oppdater	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	2 700 000		ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na		ja
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)			nei
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000		ja
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	14.12.2020	JA
	ID2018_040	Empliciti	elotuzumab	myelomatose	na		nei
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	arvleg angioødem	na*		nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	(minst?) 2,4 millioner		nei
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytopenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner		Nei
Ferdigstilte 2020							
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne			ja
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na		ja
	ID2019_002	Tecentriq	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000		ja

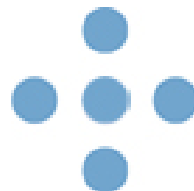
	ID2019_051	Tecentriq	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**		ja
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overieepitel eggleder peretonea	400 000		Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na		Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacافتor og ivacافتor	Cystisk fibrose	8,4 millioner og 7 millioner*	18.01.2021	Nei
	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000		ikke besluttet ennå
	ID2017_070	Xgeva	denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na		Ja
	ID2018_023	Lynparza	olaparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	Na		Ja
	ID2019_107	Zejula	niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner		Ja
	ID2017_031	Xermelo	telostriostat	Til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	21.sep.20	Nei- 21/9 -2020
	ID2013_033	Jakavi	ruxolitinib	Til behandling av myelofibrose	750 000	Nei i juni 2020, Ja sept.2020	Ja
	ID2019_060	Vivitrol	naltrekson depotinjeksjoner	Til bruk i LAR	Na		ikke besluttet ennå
	ID2019_098	Rinvoq	upadacitinib	Til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.	Na		Ja
	ID2017_034	Nerlynx	neratinib	Til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.	740 000		nei
	ID2018_014	Erleada	apalutamid	kastrasjonresistent ikke metastatisk prostatakreft	611 000		Ja
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000		Ja
	ID2018_100	Palynsiq	pegvalias	Føllingssykdom	Na		ikke besluttet ennå
	ID2019_120	Cosentyx	sekukinumab	Ikke radiografisk aksial spondylitt	Na	21.sep.20	Ja
	ID2019_065	Bavencio/Inlyta	avelumab/aksitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	1,4 mill		Nei
	ID2019_046	Zynteglo	(autologe CD34+-celler som uttrykker βA-T87Q-globin genet	Behandling av transfusjonsavhengig β-talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har β0/β0 genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA-kompatibel donor tilgjengelig.	Na	23.11.2020	Nei
	ID2020_051	Lokelma	natriumzirkonium-syklosilikat	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2019_053	Kadcyla	trastuzumabemtansin	Adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling	334 000		Ja

	ID2018_135	Verzenio	abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer	Behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.	Na		Ja
	ID2019_069	Subuxone film	buprenofin/nalokson	LAR	Na	26.10.2020	Ja
September	ID2019_088	Beovu	brolizucizumab	Alders relatert makuladegenerasjon	Na	26.10.2020	Nei
	ID2019_040	Mayzent	siponimod	Behandling av sekundær progressiv multipel sklerose (SPMS)	Na	23.11.2020	Nei
	ID2019_038	Vyndagel	tafamidis	Transtyretin amyloid kardiomyopati	2,9-3 millioner	14.12.2020	Nei
	ID2019_016	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na		Ikke besluttet ennå
	ID2015_010	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na		Ikke besluttet ennå
Oktober	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjebehandling av metastatisk plateepitel ikke små-celle lungekreft	1,2 millioner	26.10.2020	Ja
	ID2020_005	Jyselica	filgotinib	Moderat til alvorlig revmatoid artritt	Na	26.10.2020	Ja
	ID2018_077	Trecondi	treosulfan	I kombinasjon med fludarabin til forbehandling (kondisjonering) før allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (alloH SCT)	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_115	Roslytrec	entrectinib	ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft	Na		Ikke besluttet ennå
	ID2019_025	Keytruda	pembrolizumab	Førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals (HNSCC)	620 000-700 000	26.10.2020	Ja
November	ID2020_094	Sativex	THC/CBD- cannabidiol	Behandling for symptomforbedring hos voksne med moderat til alvorlig spastisitet grunnet multipel sklerose (MS) som ikke har respondert tilstrekkelig på andre antispastiske midler og som viser klinisk signifikant forbedring av spastisitetsrelaterte symptomer under en initial prøvebehandling	Na	22.03.2021	JA
	ID2020_095	Fampyra	fampridin	Bedring av gangfunksjonen hos voksne pasienter som har problemer med å gå	Na	22.03.2021	JA
	ID2019_095	Xospata	gilteritinib	Behandling av FLT3-mutert refraktær eller residiverende akutt myelogen leukemi (AML)	1 900 000		Ikke besluttet ennå
	ID2019_134	Cutaquig	Normalt humant immunglobulin	Substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi	Na	15.02.2021	Nei
	ID2020_007	Olumiant	baricitinib	Behandling av alvorleg atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	Na	14.12.2020	JA

	ID2019_044	Tecentriq	atezolizumab	Førstelinjehandling av utbredt småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi	1 600 000		Ikke besluttet ennå
	ID2018_099	Libtayo	cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	640 000*	23.11.2020	Ja
	ID2018_060	Dectova	zanamivir	Behandling av pasienter i sykehus med alvorlig influensa A eller B-infeksjon	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_143	Yescarta	axicabtagene ciloleucel	Treatment of second or later relapsed/refractory diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1 100 000		Ikke besluttet ennå
	ID2019_092	Alunbrig	brigatinib	Førstelinjehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Na	15.02.2021	JA
	ID2019_116	Spravato	esketamin	Behandling ved behandlingsresistent depresjon	740 000*		Ikke besluttet ennå
	ID2018_129	Talzenna	talazoparib	Behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft	1 970 000	14.12.2020	NEI
	ID2019_010	Bavencio	avelumab	Behandling av metastatisk merkelcellekarsinom i 2.linje, revurdering	632 000*	14.12.2020	JA
	2017_103	Humant fibrinogen og human	VeraSeal	For å oppnå lokal stans av blødning (hemostase) under kirurgi	NA	14.12.2020	JA
Desember	2019_035	Polatuzumabvedotin	Polivy	Kombinasjon med rituksimab og bendamustin til behandling av pasienter med tilbakevendende eller behandlingsresistent diffus storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er aktuelle for stamcelleterapi	530 000	18.01.2021	JA
	2019_112	Ustekinumab	Stelara	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og ungdom fra 6 år	NA	18.01.2021	JA
	2020_012	Kabotegravir	Vocabria	Kombinasjon med rilpivirin-injeksjon (Rekambys) til behandling av hiv-infeksjon hos voksne som er virologisk suppressert på et stabilt antiretroviralt regime	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_028	Ibalizumab	Trogarzo	Behandling av multiresistent hiv-infeksjon hos voksne	NA		ikke besluttet ennå
Ferdigstilt 2021							
Januar	ID2020_030	Atezolizumab	Tecentriq	Kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.	1 103 425	15.02.2021	JA

	ID2019_091 og ID2020_023	Humanfibrinogen	Fibryga	Komplementær behandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet afibrinogenemi samt behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi	NA	22.03.2021	NEI
	ID2019_006	Zolgensma	Onasemnogene abeparovvec	Behandling av spinal muskelatrofi	NA		ikke besluttet ennå
Februar	ID2018_131	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi	NA	22.03.2021	JA
	ID2019_144	Anakinra	Kineret	Behandling av familiær medelhavsfeber	NA		ikke besluttet ennå
	ID2020_026	Opdivo	Nivolumab	Behandling av voksne pasienter med inoperabelt avansert, tilbakevendt eller metastatisk spiserørskreft av typen plateepitelkarsinom etter tidligere behandling med fluoropyrimidin- og platinabasert kjemoterapi.			ikke besluttet ennå
	ID2019_114	Adcetris	Brentuximabvedotin	I kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednison til førstelinjehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (SALCL)			ikke besluttet ennå
	ID2018_005	Tagrisso	Osimertinib	Førstelinjehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft	865 322 - 1 078 763	22.03.2021	JA
	ID2019_105	Nubeqa	Darolutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.			ikke besluttet ennå
	ID2020_047	Namuscla	Meksiletin	Behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes	NA		ikke besluttet ennå
	ID2019_078	Darzalex m.flere	Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason	Til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon	NA		ikke besluttet ennå
	ID2019_119	Entrectinib	Rozlytrek	Til pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster	NA		ikke besluttet ennå

Mars	ID2020_064	Pertuzumab/trastuzumab	Phesgo	Kombinasjonsbehandling i faste doser til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft.	NA		ikke besluttet ennå
	ID2018_096	Klometin	Ledaga	Utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter	NA		ikke besluttet ennå
	ID2020_034	Niraparib	Zejula	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA 1/2 positiv status, avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi.	NA		ikke besluttet ennå
	ID2020_056	Nivolumab	Opdivo	Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.	NA		ikke besluttet ennå
	ID2020_070	Mannitol	Bronchitol	Behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.	NA		ikke besluttet ennå



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 049A-2021 Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 18. mars 2021

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

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

Formålet med saken er å orientere Beslutningsforum for nye metoder om Sak 77-21 i Interregionalt fagdirektørmøte 18. mars 2021: «*Oppdrag til vurdering hvor metodevurdering er trukket - ID2019_063 Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft.*»

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 18. mars 2021

1. Oppdrag om metodevurdering av ID2019_063 Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft avbestilles og medikamentet skal ikke benyttes til behandling av spiserørskreft.
2. Det interregionale fagdirektørmøtet oversender saken til Beslutningsforum for nye metoder som referatsak.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 18. mars 2021 tas til orientering.

Oslo, 19. april 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg:

1. Referat fra interregionalt fagdirektørmøte 18. mars 2021.

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

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

Referat Interregionalt fagdirektørmøte 18 mars 2021

Tid: 2021 4 mars kl 1900-2030

Sted: Teams

Møtedeltagere:

Geir Tollåli, fagdirektør Helse Nord RHF (møteleder)

Bjørn Gustafsson, fagdirektør Helse Midt-Norge RHF (leder av Bestillerforum)

Jan Christian Frich fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Baard-Christian Schem, fagdirektør Helse Vest RHF

Gunn Fredriksen, seniorrådgiver Helse Midt-Norge RHF (sekretariat Nye Metoder), valgfri deltakelse.

Tilstøtende møter:

May Britt Melandsø Kjelsaas

Iselin Dahlen Syvertsen

Runar Skarsvåg

Mari Kaada

Sjur Gausel

Jan-Anders Istad

Geir E Tjønnfjord

Sekretær: Randi Spørck, Helse Nord RHF, tlf 418 51 615

Møtetelefon: **Se Teamsinnkalling**

Saksliste interregionale fagdirektører

Godkjenning av saksliste og agenda for dagen

Saker til eventuelt

*Sak 77- 21 Oppdrag til vurdering hvor metodevurdering er trukket ID2019_063
Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft*

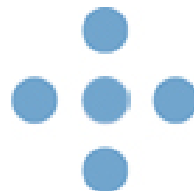
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlig med unntak av de opplysninger som er unntatt offentlighet med hjemmel i lov.

Beslutning

Legemiddelverket har avdekket at firma har trukket søknad om markedsføringstillatelse for denne indikasjon utvidelsen i EMA. Mer informasjon i saken og link til EMA sin beslutning: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/keytruda-0>

Markedsføringstillatelse er en forutsetning for beslutning i Nye metoder. Når søknad om MT er trukket for aktuell indikasjon, medfører det avbestilling av metodevurdering ID2019_063_Pembrolizumab (Keytruda) til behandling av spiserørskreft og metoden skal dermed ikke benyttes.

Fagdirektørmøte beslutter på bakgrunn av dette at følgende oppdrag avbestilles og medikamentet skal ikke benyttes til behandling av spiserørskreft. Beslutningen legges frem som referatsak i Beslutningsforum for nye metoder og fagdirektørmøte ber om at beslutningen oversendes Nye metoder



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 049B-2021 Orienteringssak fra interregionalt fagdirektørmøte 8. april 2021

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

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

Formål

Formålet med saken er å orientere Beslutningsforum for nye metoder om Sak 90-21 i Interregionalt fagdirektørmøte 8. april 2021: «Initiativ om felles nordisk forhandling for legemiddelet Libmeldy til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arysulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn».

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 8. april 2021

1. Det interregionalt fagdirektørmøte tar saken til orientering.
2. Saken sendes som en orienteringssak til Beslutningsforum til møtet 26. april 2021.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 8. april 2021 tas til orientering.

Oslo, 19. april 2021

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg:

1. Notat til interregionalt fagdirektørmøte 8. april 2021

Notat til Interregionalt fagdirektørmøte

Til: Interregionalt fagdirektørmøte
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
Dato: 26. mars 2021
Saksnr:

Felles nordisk forhandling for legemiddelet Libmeldy til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arysulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn

Hva saken omhandler i korte trekk

Formålet med dette notatet er å orientere fagdirektørene om initiativ om felles nordisk forhandling mellom landene Danmark, Finland Island, Norge og Sverige for legemiddelet Libmeldy til Behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arysulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet hos barn. Initiativet er en oppfølging av intensjonsavtalen mellom Danmark og Norge¹ om felles forhandlinger om pris på utvalgte legemidler. Initiativet er også en videreutvikling av samarbeidet i Nordisk Lægemiddelforum og bygger videre på erfaringene med felles nordisk forhandling for Zynteglo som ble gjennomført i 2020.

Bakgrunn for saken

Det er etablert flere samarbeidskonstellasjoner i Europa de siste årene. I rådskonklusjonene fra EU juni 2016 oppfordrer rådet landene til å søke samarbeidskonstellasjoner. Parallelt med arbeidet i Nordisk Ministerråd ble Nordisk Lægemiddelforum opprettet etter initiativ fra Amgro i 2015. Gjennom arbeidet i Nordisk Lægemiddelforum er det skapt en god dialog mellom innkjøpsorganisasjonene i Danmark, Norge, Sverige og Island som legger til rette for å kunne etablere felles forhandlinger om pris på utvalgte legemidler. Legemiddelmyndigheter i Norge, Sverige og Finland samarbeider om å gjøre felles helseøkonomiske vurderinger. Hensikten er å gi raskere tilgang til nye og effektive legemidler. Samarbeidet blir kalt FINOSE. Leverandøren av Libmeldy har gitt informasjon om at de planlegger å sende inn dokumentasjon til om metodevurdering gjennom FINOSE-samarbeidet i mai. De har også signalisert at de er positive til felles nordisk forhandling.

Vurdering

Det er en felles vurdering blant landene om at det er behov for enda tettere samarbeid for prisforhandlinger. Målet er raskest mulig tilgang til en kostnadseffektiv pris. Landene er enige i at samarbeidet bør bygge videre på erfaringene fra felles forhandlinger på Zynteglo.

Om metoden og sykdommen

I metodevarselet² står det:

MLD is an ultra-rare and fatal inherited genetic disorder caused by mutations in the arylsulfatase A (ARSA) gene that result in deficiency of its corresponding enzyme. ARSA deficiency causes accumulation of sulfatides in the nervous system leading to microglial damage, progressive demyelination and neurodegeneration and subsequent loss of motor and cognitive functions and early death, especially in patients with early disease onset.

Det finnes ingen andre effektive behandlingsalternativer for MLD, kun behandling for symptomer slik som spasmer, infeksjoner, smerter og anfall.

¹ https://www.regjeringen.no/contentassets/e40822e9843c45f7869fd2ec0ce0ac6a/180918_intensjonsaftale_n-dk.pdf

Prevalensen av MLD er estimert til 1 per 100 000, som tilsvarer omtrent 1 ny pasient med MLD i Norge hvert andre år (basert på at det fødes omtrent 55 000 barn hvert år i Norge).

I metodevarselet står det videre: *Libmeldy is an ex-vivo gene therapy aiming at correcting the genetic defect in MLD patients' own haematopoietic stem cells (HSCs). HSCs are taken from the patient, genetically modified outside of the body using a viral vector and then infused back into the patient where they engraft and deliver durable supraphysiological levels of the ARSA enzyme in the peripheral and central nervous system. The treatment pathway resembles that of haematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and follows a similar process of bone marrow harvest, myeloablative conditioning and the administration of gene therapy. Libmeldy is to be administered by a qualified and JACIE accredited specialist treatment centre with experience in delivering HSCT for neurometabolic patients.*

Videre prosess

Det er etablert en arbeidsgruppe bestående av medlemmer som representerer innkjøpsorganisasjonene i de respektive landene. Arbeidsgruppen har hatt flere møter og planlegger et nytt møte i april. Til dette møtet er målet at alle landene har orientert sine beslutningstakere og sørget for tilstrekkelig mandat dersom det er nødvendig. Det er også enighet om å utarbeide en felles kommunikasjonsstrategi og starte arbeidet med å vurdere hvilket prisnivå som vil være nødvendig for at produktet skal kunne vurderes som kostnadseffektivt. Dette vil avhenge av resultatet fra metodevurderingen.

Målet med samarbeidet er å sørge for lik pris i alle landene som igjen vil styrke muligheten for en positiv beslutning i alle landene, sammenliknet med om landene skulle forhandlet hver for seg. Landene vurderer at det på sikt også bør være et mål at landene kan fatte likelydende refusjonsbeslutning, men mener at dette er en prosess som krever videre forankring. Dette knytter seg blant annet til at landene har noe ulik innretning på systemene for innføring av nye legemidler og betalingsvillighet. Som en start bør derfor samarbeidet begrenses til lik pris og avtalevilkår.

Det vurderes som hensiktsmessig at det settes ned en forhandlingsdelegasjon som forhandler på vegne av landene. Målet er at forhandlingene er avsluttet kort tid etter FINOSE-rapporten er avsluttet, anslagsvis ultimo 2021.

Sykehusinnkjøp vurderer det som hensiktsmessig at Beslutningsforum får informasjon om prosessen rundt felles forhandling før beslutning. Sykehusinnkjøp anbefaler derfor at saken sendes som en orienteringssak til Beslutningsforum. For ikke å forsinke tidslinjene for samarbeidet med de andre landene bør saken være en del av agendaen i Beslutningsforum 26. april 2021.

Forslag til konklusjon:

- Interregionalt fagdirektørmøte tar saken til orientering.
- Saken sendes som en orienteringssak til Beslutningsforum til møtet 26. april 2021.



Møtedato: 26.04 2021

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 050- 2021 Eventuelt