



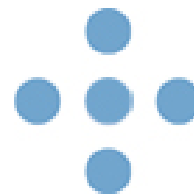
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 26.09.2022

Kl.: 08.00 – 09.30

Sted: Teams



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Knut Georg Hartviksen, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen, 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
Martin Lerner, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack, Sykehusinnkjøp HF

Deres ref.

Vår ref.:
22/00028

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

Sted/Dato:
Oslo, 26. september 2022

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. september 2022 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 26. september 2022 klokka 08:00 – 09:30
Møtested: Teams

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

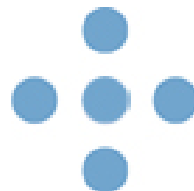
Vedlegg

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 997 49 706

Sak 111–2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

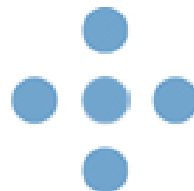
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 26. september 2022.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 111-2022	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 112-2022	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 29. august 2022
Sak 113-2022	ID2020_092 Transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft
Sak 114-2022	ID2017_076 Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet
Sak 115-2022	ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom
Sak 116-2022	ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive pasienter
Sak 117-2022	ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriskarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling
Sak 118-2022	ID2020_067 Tukatnib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere
Sak 119-2022	ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel
Sak 120-2022	ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med HER2/neu- positiv serøs endometriskreft
Sak 121-2022	ID2019_125 Cefiderokol (Fetroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med

	begrensede behandlingsmuligheter
Sak 122-2022	ID2021_109 Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg
Sak 123-2022	ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller – rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling - Revurdering
Sak 124-2022	ID2019_061 / ID2020_003 / ID2019_043 / ID2017_020 Eculizumab (Soliris) til behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypisk hemolytisk uremisk syndrom, relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder og behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis
Sak 125-2022	Opprettelse av referansegrupper for nye metoder
Sak 126-2022	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder
Sak 127-2022	Eventuelt

Oslo, 20. september 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 112- 2022 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 29. august 2022

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 29. august 2022 til godkjenning.

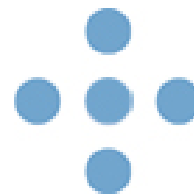
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 29. august 2022 godkjennes.

Oslo, 20. september 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 29. august 2022



Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
22/00028

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

Sted/Dato:
Oslo, 26.09.2022

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	29. august 2022 klokka 08:30 – 10:30
Møtested:	Grev Wedels plass 5 / Teams

Tilstede

Navn:	
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør, Helse Vest RHF
Cecilie Daae	adm. direktør, Helse Nord RHF
Terje Rootwelt	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Observatører:	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Torbjørn Akersveen	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Sekretariatet:	
Ellen Nilsen	enhetsleder, Sekretariatet for Nye metoder
Mirjam Helene Pletanek Klingenberg	kommunikasjonsrådgiver, Helse Vest RHF
Bisittere:	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Bjørn Egil Vikse	fagdirektør, Helse Vest RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Björn Gustafsson	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens legemiddelverk
Martin Lerner	avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet
Asbjørn Mack	fagsjef, Sykehusinnkjøp HF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (sekretariat Bestillerforum)

Forfall

Navn:	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Olav V. Slåttebrekk, assisterende helsedirektør (observatør)

Sak 090-2022 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 091-2022 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 20. juni 2022

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 20. juni 2022 godkjennes.

Sak 092-2022 ID2021_085 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling

Beslutning:

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

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

1. Upadacitinib (Rinvoq) innføres ikke til behandling av alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling, og hvor det ikke er oppnådd adekvat effekt av tidligere systemisk behandling eller det er kontraindikasjoner for andre tilgjengelige alternativer.
2. Prisen på legemiddelet er for høy i forhold til allerede tilgjengelige behandlingsalternativer.

Sak 093-2022 ID2021_076 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose - Revurdering

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. Velmanase alfa (Lamzede) innføres ikke til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.
2. Det er ikke dokumentert at velmanase alfa medfører en klinisk nytte som står i forhold til prisen på legemiddelet som fortsatt er høy.

Sak 094-2022 ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt hos voksne - 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. Tocilizumab (RoActemra) innføres til behandling av kjempecellearteritt hos voksne pasienter som ikke tåler eller ikke har tilstrekkelig effekt av prednisolon og tillegg av metotreksat.
2. Beslutningen er basert på en volumbasert avtale og det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 095-2022 ID2020_077 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft (TC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib

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. Selperkatinib (Retsevmo) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib.
2. Leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling, og prisen er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Sak 096-2022 ID2020_099 Selperkatinib (Retsevmo) som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kaboantinib og/eller vandetanib

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. Selperkatinib (Retsevmo) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.
2. Leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling, og prisen er høyere enn annen tilgjengelig behandling.

Sak 097-2022 ID2020_076 Selperkatinib (Retsevmo) til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi - Revurdering

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. Selperkatinib (Retsevmo) innføres ikke til behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi.
2. Prisen er betydelig høyere enn annen tilgjengelig behandling, og leverandør har ikke dokumentert at selperkatinib (Retsevmo) har bedre effekt enn dagens behandling.

**Sak 098-2022 ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i
kombinasjon med kjemoterapi til
førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert
ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i
spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i
gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker
PD-L1 med CPS $\geq$ 10**

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. Pembrolizumab (Keytruda) innføres i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofageal overgang, med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS $\geq$ 10.
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 099-2022 ID2019_041 Fostamatinib (Tavlesse) til behandling
av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne
pasienter som er refraktære overfor annen
behandling**

Beslutning:

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

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

1. Fostamatinib (Tavlesse) innføres til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 01.10.2022, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Sak 100-2022 ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi

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. Nivolumab (Opdivo) innføres som monoterapi til adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoradioterapi.
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 101-2022 ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner

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) som monoterapi innføres til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) ekson 19-delesjoner eller ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner.
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 102-2022 ID2019_062 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter

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. Ataluren (Translarna) innføres ikke til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter.
2. Den dokumenterte kliniske nytten av behandlingen med ataluren er liten og heftet med usikkerhet¹. Behandlingen er svært kostbar, og Beslutningsforum ber fagdirektørene gå i dialog med klinikerne for å utvikle kriterier for videreføring og eventuelt avslutning av behandling med ataluren for pasienter som allerede er under behandling med legemiddelet.

Sak 103-2022 ID2019_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) - Revurdering

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. Guselkumab (Tremfya) innføres til behandling av voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt som har hatt utilstrekkelig respons på eller som ikke har tålt tidligere behandling med sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Guselkumab (Tremfya) skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra anbudsstart 01.02.2023.

¹ Setningen er endret etter møtet i Beslutningsforum for nye metoder. Opprinnelig setning var: Det foreligger ikke dokumentasjon på at ataluren har klinisk nytte.

Sak 104-2022 ID2017_065 Guselkumab (Tremfya) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling - Revurdering

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. Guselkumab (Tremfya) innføres til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Guselkumab (Tremfya) skal inngå i LIS2306b TNF BIO med oppstart 01.02.2023.

Sak 105-2022 ID2020_055 Belantamabmafodotin (Blenrep) som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immun-modulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen - Revurdering

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. Belantamabmafodotin (Blenrep) innføres som monoterapi ved multippelt myelom hos voksne, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 15.09.2022.

Sak 106-2022 ID2019_056 Kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt – presisering av beslutning

Beslutning:

Tilgjengelig dokumentasjon viser liten eller ingen forskjell på vekttap, diabeteskontroll, helserelatert livskvalitet ved bruk av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt. Det var heller ikke mulig å fastslå den relative effekten av ulike kirurgiske prosedyrer på risiko for tidlig dødelighet, progresjon av fedme og fedmerelaterte komorbiditeter. Kostnadsforskjellene mellom de ulike kirurgiske prosedyrene som brukes i Norge er ubetydelige. Basert på denne fullstendige metodevurderingen av metodene justerbar gastrisk banding (AGB), gastrisk sleeve (SG), roux-en-y gastrisk bypass (RYGB), distal roux-en-y gastrisk bypass (D-RYGB), en-anastomose gastrisk bypass (OAGB), biliopankreatisk avledning med duodenal omkobling (BPD-DS) og biliopankreatisk avledning (BPD) kan det ikke gis anbefaling om foretrukket kirurgisk prosedyre ved behandling av sykelig overvekt. Det er behov for mer forskning for å kunne vurdere den relative nytten av ulike kirurgiske prosedyrer for behandling av sykelig overvekt.

Sak 107-2022 ID2022_094 Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®).

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.

Nitisinon (Orfadin®, Nitisinone Dipharma®, Nitisinone MDK®) innføres til bruk ved hereditært tyrosinemi type 1 og alkaptonuri - se fullstendig tekst for aktuelle indikasjoner på nyemetoder.no

Sak 108-2022 Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte

A. Referatsaker fra interregionalt fagdirektørmøte 18. august 2022

Beslutning:

Beslutninger fra interregionalt fagdirektørmøte 18. august 2022 tas til orientering og nettsidene til nye metoder oppdateres i henhold til fagdirektørenes beslutning/konklusjon.

B. Referatsak fra interregionalt fagdirektørmøte 20. juni 2022

Beslutning:

Beslutning fra interregionalt fagdirektørmøte 20. juni 2022 vedrørende gruppeunntak for metodene ID2022_022 og ID2022_023 tas til orientering.

Det er innvilget gruppeunntak for bruk av pembrolizumab med kjemoterapi, med eller uten bevacizumab, til behandling av vedvarende, tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv (Combined Positive Score, CPS > 1) livmorhalskreft hos voksne (ID2022_022).

Det er innvilget gruppeunntak for bruk av pembrolizumab eller cemiplimab til behandling av voksne med tilbakevendende eller metastatisk PD-L1 positiv livmorhalskreft som har progrediert under eller etter behandling med kjemoterapi (ID2022_023).

Sak 109-2022 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

Beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 19. august 2022 tas til orientering.

Sak 110-2022 Eventuelt

Ingen saker til eventuelt

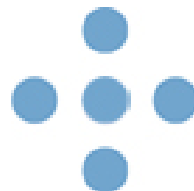
Oslo 26. september 2022

Inger Cathrine Bryne
Helse Vest RHF

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Terje Rootwelt
Helse Sør-Øst RHF

Cecilie Daae
Helse Nord RHF



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 113 – 2022 ID2020_092 Transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitaking ved mistanke om prostatakreft

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_092 Transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitaking ved mistanke om prostatakreft.

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.

Både transperineal- og transrektal biopsitaking er i bruk i klinisk praksis i Norge i dag. Transrektal biopsitaking medfører en høyere risiko for alvorlige infeksjoner enn transperineal biopsitaking. Transperineal biopsitaking kan tas i bruk som rutine ved alle sykehus, og transrektal biopsitaking bør utfases når lokale forhold som tilgjengelige lokaler, kompetanse og kapasitet er på plass, og med mål om utfasing senest innen utgangen av 2023.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_092 Transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitaking ved mistanke om prostatakraft.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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_092 Transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitaking ved mistanke om prostatakreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Både transperineal- og transrektal biopsitaking er i bruk i klinisk praksis i Norge i dag. Transrektal biopsitaking medfører en høyere risiko for alvorlige infeksjoner enn transperineal biopsitaking. Fagdirektørene anbefaler derfor at transperineal biopsitaking tas i bruk som rutine ved alle sykehus, og at transrektal biopsitaking bør utfases når lokale forhold som tilgjengelige lokaler, kompetanse og kapasitet er på plass, og med mål om utfasing senest innen utgangen av 2023.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har gjennomført en metodevurdering i henhold til bestilling *ID2020_092 Transperineal sammenliknet med transrektal biopsitaking ved mistanke om prostatakreft*. FHI har oppsummert effekt og sikkerhet samt utført en helseøkonomisk evaluering av transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitaking hos menn med mistanke om eller under oppfølging etter prostatakreft. FHI har oppsummert nyere systematiske oversikter som undersøkte diagnostisk nøyaktighet og sikkerhet ved bruk av transperineal- og transrektal biopsitaking.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Prostatakreft er den vanligste kreftformen blant menn i Norge, og i 2018 fikk om lag 5000 menn prostatakreft. Forekomsten har vært økende fra 1990-tallet, særlig fordi flere blir diagnostisert ved hjelp av prostataspesifikt antigen (PSA-test) hos symptomfrie menn. Samtidig har dødeligheten i absolutte tall endret seg lite, mens den alderskorrigerte dødeligheten er redusert. Årsaken er sannsynligvis sammensatt, men det er rimelig å anta at tidlig oppdagelse, forbedret utredning, bedre behandling og flere behandlingsalternativer for pasienter med langtkommen prostatakreft har hatt betydning.

Hvert år utredes anslagsvis 10 000 menn for mistanke om prostatakreft. Mistanke om prostatakreft stadfestes ved en forhøyet PSA og /eller et positivt palpasjonsfunn. Prostataspesifikt antigen (PSA) er et enzym som dannes i prostata og normalt finnes en liten andel i blodbanen. Ved ulike tilstander som rammer prostata øker konsentrasjonen av PSA i blodbanen. PSA-testen er ingen sikker og spesifikk test for påvisning av kreft, men en indikasjon for videre utredning. Forhøyet PSA kan også forekomme ved godartet prostatahyperplasi (forstørret prostata) og prostatitt (betennelse i prostata).

Norsk klinisk praksis/retningslinjer

Det fins et [Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft, oppdatert i november 2021. Følgende står om biopsitaking i de oppdaterte retningslinjene:

7.3.1 Prostatabiopsi

.... Prostatabiopsier tas ultralydveiledet transrektalt, som alternativ kan disse tas transperinealt. Transperineal biopsitaking anbefales i siste oppdateringen av EAU guidelines 2021, og faggruppen stiller seg bak dette. Metoden er til vurdering i Nye Metoder.

Rettete ultralydveiledede prostatabiopsier mot foci beskrevet ved MR prostata er blitt gradvis introdusert i Norge de siste årene. Det anbefales at det i tillegg til rettede biopsier tas biopsier fra hele prostata slik at hele omfanget dekkes, og til sammen 10–12 biopsier blir tatt. Det er likevel åpnet opp for at man kun tar målrettede biopsier i "ekspertsenter" med høyt volum.

Om metoden

Tradisjonelt har transrektal prostatabiopsi vært den mest benyttede metoden ved mistanke om prostatakreft. Ved transrektal biopsi stikkes en nål gjennom rektumveggen for å ta prøver av prostata. Under undersøkelsen føres en ultralydprobe inn i rektum, og man får gode bilder siden prostatakjertelen ligger like foran rektum. Biopsinålen er festet til ultralydproben, og gjentatte prøver tas gjennom rektumveggen. Hele prosedyren tar 20-30 minutter. Metoden medfører infeksjonsrisiko og antibiotika gis derfor profylaktisk.

På grunn av faren for infeksjoner, økt forekomst av sepsis og antibiotikaresistens, er det flere steder i Norge tatt i bruk transperineal biopsi. Ved transperineal inngang stikkes biopsinålen gjennom perineum istedenfor gjennom rektumveggen, og dermed unngås rektal bakterieflora. Tradisjonelt har transperineal prosedyre blitt utført i narkose, men biopsitakingen utføres nå poliklinisk i lokalbedøvelse. Det er usikkert om antibiotika bør gis profylaktisk siden dette er en ren prosedyre der man unngår rektal bakterieflora, og praksis varierer. Ifølge European Association of Urology (EAU) har nødvendigheten av antibiotikaproylakse ikke blitt undersøkt i randomiserte kontrollerte studier¹. Som ved transrektal prosedyre føres en ultralydprobe inn i rektum. Biopsinålen derimot stikkes gjentatte ganger gjennom perineum. Selve biopsitakingen tar vanligvis ikke lenger tid enn ved

¹ Det er etter ferdigstilling av denne metodevurderingen, mottatt artikler som underbygger at det ikke er behov for antibiotikaproylakse. Konklusjonen fra artiklene omtales kort til slutt i denne saken. Artiklene er vedlagt.

transrektal prosedyre, men det brukes noe lengre poliklinisk tid, anslagsvis 30 %. Infeksjonsrisiko antas å være redusert siden biopsinålen ikke er i kontakt med tarmen. Denne metoden tilbys rutinemessig ved flere sykehus blant andre til pasientene på Ahus, OUS (Aker), Tønsberg og Haukeland.²

Både transperineal- og transrektal prostatabiopsitaking kan utføres systematisk eller målrettet. Ved begge prosedyrer guides biopsinålen ultralydveiledet. Systematisk biopsitaking er den tradisjonelle metoden, ofte omtalt som standard metode. Biopsinålen stikkes inn på forhåndsdefinerte områder av prostata etter ett jevnt og systematisk mønster for å dekke hele prostata. Vanligvis tas 12 stikk, men både 6 og 24 stikk forekommer.

Målrettede biopsier er en nyere teknologi og tas enten ultralydveiledet kognitivt eller ultralyd-veiledet fusjonert. Ved såkalt kognitiv metode føres nålen til unormale områder av prostata basert på det man fant på MR-bildene. Ved MR-ultralyd fusjonert metode legges MR-bildene over ultralydbildene, og nålen guides til unormale områder av prostata. Ved målrettede biopsier kreves færre stikk, og det er antatt at metoden har flere fordeler for pasienten som mer presis diagnose og raskere avklaringer. Målrettet kognitiv og MR-ultralyd fusjonsbiopsi er innført ved alle de store sykehusene i Norge.

Nøyaktigheten ved prostatabiopsitaking er avhengig av kvaliteten i flere ledd som kvaliteten på MR-bildene, kvaliteten av MR-beskrivelsen samt kvaliteten og erfaringen til både radiolog og urolog ved bruk av kognitiv eller ultralydfusjonert metode ved biopsitaking. Ifølge flere fageksperter er det lite sannsynlig at tilgangen (transrektalt versus transperinealt) har stor betydning i denne kvalitetskjeden.

Dokumentasjon

For dokumentasjon av effekt og sikkerhet inkluderte FHI fire randomiserte og én ikke-randomisert studie samt tre registerstudier, to store fra henholdsvis England (Berry 2020, n = 73 630) og Storbritannia (Tamhankar 2020, n = 486 467) og én mindre fra Japan. Alle de inkluderte studiene benyttet systematisk biopsitaking, og sammenliknet transrektal biopsitaking med transperineal biopsitaking.

Tamhankar 2020 rapporterte resultater fra data samlet i perioden 2008-2019, samt data fra perioden 2017-2019 særskilt. Berry 2020 rapporterte data fra perioden 2014-2017, og disse dataene inngår også i Tamhankar 2020. Forekomsten av hendelser var svært få i de randomiserte og ikke-randomiserte studiene. FHI har derfor lagt størst vekt på resultatene fra Tamhankar (registerstudie) for perioden 2017-2019 der disse støttes av resultatene fra Berry 2020 (registerstudie). I de fleste tilfellene støttes resultatene også av de randomiserte og ikke-randomiserte studiene.

Svakheten ved registerstudiene var at det var begrenset informasjon om metodene, og at det for hver metode (transperineal versus transrektal) sannsynligvis var benyttet flere ulike fremgangsmåter eller prosedyrer. Innsamlingen av data hadde også gått over tiår, og dermed er enkelte prosedyrer ikke lenger like relevante og aktuelle. Dette gjelder spesielt ved transperineal metode som i disse studiene ble utført i narkose. Dessuten, var biopsitakingen hovedsakelig gjort systematisk og ikke målrettet. Målrettet biopsitaking i lokalbedøvelse poliklinisk er den prosedyren som benyttes mest i Norge i dag.

² Fagmiljøene opplyser at de fleste universitetssykehus allerede har endret praksis til transperineal (TP) biopsi grunnet rapporter om dødsfall internasjonalt etter transrektal (TR) biopsiering.

Resultater

Diagnostisk nøyaktighet

Med hensyn til diagnostisk nøyaktighet inkluderte FHI fire systematiske oversikter som sammenliknet transperineal- og transrektal biopsitaking og tre som sammenliknet målrettet og systematisk biopsitaking. Oversiktene konkluderte med at deteksjonsraten var sammenliknbar for transperineal- og transrektal metode, men det er behov for flere studier av høy kvalitet for å kunne besvare spørsmålet med større sikkerhet. Videre rapporterte tre oversikter at det var indikasjoner på at målrettet biopsitaking økte deteksjonsraten av klinisk betydningsfull prostatakraft og reduserte overdiagnostikk av ikke-betydningsfull prostatakraft sammenliknet med systematisk biopsitaking.

Uønskede hendelser

Tabellen under viser resultater for uønskede hendelser ved bruk av de to metodene.

Tabell 01: Resultater for uønskede hendelser for transperineal sammenliknet med transrektal biopsitaking

Utfallsmål	Studie	Transperineal, andel	Transrektal andel	RR aRD
Infeksjoner				
• Urinveisinfeksjon	Tamhankar 2020	0,72 %	1,11 %	0,64 [95 % KI: 0,56 til 0,74]
• Generelle	Tamhankar 2020	0,67 %	1,50 %	0,45 [95 % KI: 0,39 til 0,51]
Sepsis	Tamhankar 2020	0,42 %	1,12 %	0,37 [95 % KI: 0,32 til 0,44]
	Berry 2020	1,03 %	1,35 %	aRD= -0,4% (95 % KI: -0,6 til -0,2)
Urinretensjon	Tamhankar 2020	0,95 %	0,31 %	3,08 (95 % KI: 2,61 til 3,63)
	Berry 2020	1,9 %	1,0 %	aRD = 1,1 % (95 % KI: 0,7 til 1,4)
Dødsfall	Berry 2020	0,07 %	0,10 %	aRD= -0,03 % (-0,06 til 0,01)
	Tamhankar 2020	0,05 %	0,07 %	

Resultatene fra Tamhankar 2020, viste at forekomst av infeksjoner var sjeldnere i transperineal gruppen sammenliknet med transrektal gruppe, med henholdsvis 0,72 % og 1,11 % for urinveisinfeksjoner og henholdsvis 0,67 % og 1,50 % for generelle infeksjoner. FHI har lav tillit til resultatene. Resultatene for sepsis pekte i samme retning i alle studiene, og forekomsten var høyere i transrektal- sammenliknet med transperineal gruppe, med henholdsvis 0,42 % og 1,12 % i Tamhankar 2020 og 1,03 % vs 1,55 % i Berry 2020.

Forekomsten av innleggelser på grunn av urinretensjon var høyere i transperineal gruppe sammenliknet med transrektal gruppe, med henholdsvis 0,95 % og 0,31 % i Tamhankar 2020 og 1,9 % vs 1,0 % i Berry 2020. I disse studiene ble det utført omtrent dobbelt så mange biopsier per pasient i transperineal- sammenliknet med transrektal gruppe (20 til 24 versus 12). Antall stikk kan øke risiko for urinretensjon og antakeligvis også noe for hematuri. Ved dagens metode der transperineal prosedyre fortrinnsvis tas målrettet i lokalbedøvelse vil antall biopsier være tilnærmet lik ved transperineal og transrektal. Med dagens prosedyrer vil derfor disse resultatene ha begrenset gyldighet.

Resultatene for de randomiserte og ikke-randomiserte studiene pekte i samme retning som resultatene i registerstudiene

I Tamhankar 2020 var hyppigste årsak til innleggelse i transrektal gruppe infeksjonskomplikasjoner, hvor stor andel er ikke oppgitt. Mens for transperineal gruppe var urinretensjon den hyppigste årsaken til innleggelse, oppgitt til 27 % for perioden 2017-2019.

I Berry 2020 var forekomsten av dødsfall innen 30 dager 0,07 % i transperineal gruppe og 0,10 % i transrektal gruppe. I Tamhankar 2020 var prosentandelen henholdsvis 0,05 % og 0,07 %. Tilliten til resultatet vurderer FHI som svært lav på grunn av få hendelser. Tre randomiserte og en ikke-randomisert studie rapporterte smerte under og umiddelbart etter prosedyrene. Studien med lavest risiko for systematiske skjevheter og høyest antall pasienter fant høyere smerte rapportert på en visuell analog skala i transperineal sammenliknet med transrektal gruppe. Resultatene støttes av én av

de tre øvrige studiene, mens to rapporterte ingen forskjell mellom gruppene. FHI vurderer tilliten til resultatet (GRADE) som lav.

Helseøkonomi

FHI har gjennomført en kostnadskonsekvensanalyse for å vurdere økonomiske konsekvenser ved å innføre transperineal biopsi som rutineprosedyre.

FHI sammenlignet ressursbruk ved transperineal biopsi med standard transrektal prosedyre. Det ble tatt utgangspunkt i en årlig kohort på 10 000 pasienter med mistanke om prostatakraft som kan være aktuelle for prosedyren. FHI fulgte pasientkohorten i 30 dager etter prostatabiopsi og brukte sannsynligheter og kostnader for utvalgte komplikasjoner. FHI benyttet komplikasjoner med størst forskjell i forekomst mellom de to alternative biopsivariantene som også har størst betydning for ressursbruken. Disse var: sepsis, innleggelser på grunn av infeksjon, urinveisinfeksjon og urinretensjon, samt andre infeksjoner som ikke førte til innleggelser, men som allikevel var ressurskrevende. FHI antok at alle tilfeller av sepsis ble behandlet på sykehus. For behandling av sepsis, alvorlige infeksjoner og infeksjoner i urinveier ble prosedyrekoder fra ISF-systemet benyttet. FHI tok hensyn til urinretensjon der innleggelse var nødvendig. For å estimere kostnader ved urinretensjon ble det antatt en innleggelse i to døgn. For behandling av andre infeksjoner som ikke krever innleggelse, inkluderte FHI kostnader til en legekonsultasjon og per oral behandling med antibiotika. Det er antatt at 15 % av transperineale prosedyrer utføres i narkose og inkluderte kostnader til et nytt team av anestesisykepleier og anestesilege. FHI antok videre at prosedyren med bruk av narkose skjer på dagkirurgisk basis og at pasienten reiser hjem samme dag.

I tillegg til hovedanalysen, undersøkte FHI hvordan resultatene ble påvirket av usikkerhet i hovedparameterene ved hjelp av enveis sensitivitetsanalyser. FHI valgte prosedyrekostnader og relativ risikoreduksjon for sepsis som parametere til disse analysene.

Det henvises til [metodevurderingen](#) fra side 58 for nærmere beskrivelse av forutsetningene for- og resultatene av den helseøkonomiske vurderingen.

Resultater

FHI estimerte kostnader ved gjennomføring av kognitiv, enkel målrettet transperineal biopsitaking til 2 573 norske kroner per prosedyre og til 1 719 kroner ved transrektal prosedyre.

Ifølge FHI sin økonomiske analyse, kan høyere kostnader til transperineal prosedyre bli kompensert av besparelser forbundet med lavere kostnader til behandling av komplikasjoner. Årlige antall tilfeller av prosedyrerelatert sepsis kan reduseres fra 112 tilfeller ved transrektal biopsi til 42 tilfeller ved transperineal biopsi (for 10 000 biopsier). Imidlertid er besparelsene beskjedne per pasient og beregnet til kun 200 kroner per pasient.

Variasjon i kostnader knyttet til biopsiprosedyren har størst påvirkning på resultatene. FHI sin sensitivitetsanalyse bekrefter at selv små forskjeller i estimatene påvirker resultatene i stor grad. Kostnadene forbundet med prosedyren gjelder hele kohorten, mens komplikasjoner, selv om noen av dem er kostbare å behandle, inntreffer relativt sjeldent. Estimaterne til prosedyrekostnader er forbundet med betydelig usikkerhet. Det er flere elementer som avgjør endelig kostnad for prosedyren. Ved beregningene har FHI antatt at transperineal biopsi tar omtrent 15 minutter lengre tid enn transrektal biopsi. De inkluderte studiene i denne metodevurderingen ga ingen holdepunkter for å trekke konklusjoner om tidsbruk for de ulike metodene.

FHI har beregnet at tiltaket er kostnadsbesparende, dersom transperineal prosedyre koster maksimalt 1000 kroner mer per prosedyre enn det transrektale alternativet. Ettersom kostnads-estimatene brukt i analysen er forbundet med usikkerhet, bør resultatene tolkes med forsiktighet.

Resultatenes betydning for praksis

Det er rapportert god gjennomførbarhet med transperineal biopsi i en poliklinisk setting. I tillegg til at noen av prosedyrene eventuelt må tas under narkose, kan overgang til transperineal metode ha konsekvenser for bruk av personale, materielle ressurser og ventetid.

Generelt er urologer en knapp ressurs i Norge, og det kan være behov for nye ansettelser, opplæring og kompetanseheving. Prostatabiopsi er blitt en komplisert og tidkrevende prosedyre, og det kan tvinges frem en sentralisering. Dette kan føre til utfordringer, særlig for helseforetak som har begrenset tilgang på urologer og pasienter med lang reise.

Fagekspertene i dette prosjektet understreker viktigheten av god pasientsелеksjon for å begrense unødvendige biopsier. En forutsetning er da at det er tilgang til MR-undersøkelser av høy kvalitet. Prostatabiopsitaking har gått fra å være en generell urologisk prosedyre som ble utført av alle urologer og leger i utdanning, til å være en prosedyre som krever høy grad av kompetanse i vurdering av funnene for å unngå over- og underdiagnostikk. På de fleste prostatasentere i Norge er oppgaven fordelt til noen få urologer/senter. Bruk av validerte risikokalkulatorer vil være et hjelpemiddel i vurderingen av hvem som trenger biopsi.

Annen informasjon

Det er etter godkjenning av metodevurderingen mottatt opplysninger fra FHI om tre publikasjoner som vurderer bruk av profylaktisk antibiotika ved transperineal prostatabiopsi. Artiklene konkluderer med at det etter transperineal prosedyre ikke er forskjell i infeksjonsrate mellom pasienter som mottar antibiotikaproylakse og de som ikke mottar antibiotikaproylakse. Artiklene er vedlagt.

Under saksutredningen er det kommet innspill fra kliniske fagmiljø om at transperineal biopsitaking allerede er innført ved de fleste universitetssykehus, og at dette skyldes rapporter internasjonalt om dødsfall ved bruk av transrektal biopsitaking. Utviklingen med økt forekomst av multiresistente bakterier gir økt risiko for livstruende infeksjoner.

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.

FHI har oppsummert effekt og sikkerhet samt utført en helseøkonomisk evaluering av transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitaking hos menn med mistanke om eller under oppfølging etter prostatakreft. FHI inkluderte fire randomiserte og én ikke-randomisert kontrollert studie samt tre registerstudier.

Oversiktene konkluderte med at deteksjonsraten var sammenliknbar for transperineal- og transrektal metode, men det er behov for flere studier av høy kvalitet for å kunne besvare spørsmålet med større sikkerhet.

Transperineal biopsitaking kan redusere antall infeksjoner og sepsis sammenliknet med transrektal biopsitaking. Det er muligens større risiko for urinretensjon ved transperineal prosedyre, men disse

resultatene er usikre siden prosedyrene som er benyttet i de inkluderte studiene ikke samsvarer helt med prosedyrene som er relevante i Norge.

FHI sin økonomiske analyse viser at høyere kostnader ved transperineal prosedyre kan kompenseres av besparelser på grunn av lavere kostnader knyttet til behandling av komplikasjoner. Dersom merkostnadene forbundet med å innføre transperineal prosedyre som standardmetode for prostatabiopsi ikke overstiger 1000 kroner per prosedyre, vil tiltaket sannsynligvis være kostnadsbesparende for helsetjenesten.

Anbefaling fra fagdirektørene

Både transperineal- og transrektal biopsitaking er i bruk i klinisk praksis i Norge i dag. Transrektal biopsitaking medfører en høyere risiko for alvorlige infeksjoner enn transperineal biopsitaking. Fagdirektørene anbefaler derfor at transperineal biopsitaking tas i bruk som rutine ved alle sykehus, og at transrektal biopsitaking bør utfases når lokale forhold som tilgjengelige lokaler, kompetanse og kapasitet er på plass, og med mål om utfasing senest innen utgangen av 2023.

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2020_092_Transperineal%20biopsitakning%20ved%20mistanke%20om%20prostatakreft_kun%20offentlig%20version.pdf
4. Castellani et al – Infection rate after transperineal prostatabiopsi with and without prophylactic antibiotics, 2020
5. Basourakos et al – Role of prophylactic antibiotics in transperineal prostate biopsy, jan 2020
6. Jacewicz et al - Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial, juli 2022

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/konst. fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo, 07.07.2022

Sak til beslutning: **ID2020_092 Transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft**

Herved oversendes en sak til beslutning: **ID2020_092 Transperineal sammenliknet med transrektal biopsitakning ved mistanke om prostatakraft**

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.07.2022 klarert at metodevurdering 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

ID2020_092 Transperineal biopsitaking sammenliknet med transrektal biopsitaking ved mistanke om prostatakraft

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt / metodevarsel publisert på nyemetoder.no	29.09.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum for nye metoder	23.11.2020
Forspørsel om rekruttering av fagekspert sendt fra FHI	22.01.2021
Møte med fagekspert og	
Behov for ytterligere avklaringer eller annet som skaper ventetid (spesifisere i tekst) *	01.10.21 - 24.01.2022
Rapport ferdigstilt fra Folkehelseinstituttet	23.06.2022
Saksbehandlingstid hos Folkehelseinstituttet (dager)	455
Metodevurdering sendt oppdragsgiver / mottatt av Sekretariatet for nye metoder	23.06.2022
Saken klarert i Bestillerforum for nye metoder og oversendt RHFene til beslutning	04.07.2022
Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder	26.09.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Infection Rate after Transperineal Prostate Biopsy with and without Prophylactic Antibiotics: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies

Daniele Castellani , Giacomo Maria Pirola, Yu Xi Terence Law et al.

Correspondence: Daniele Castellani (email: castellanidaniele@gmail.com).

Full-length article available at www.auajournals.org/doi/10.1097/JU.0000000000002251.

Study Need and Importance: Transrectal prostate biopsy is the commonest route to sample prostatic tissue in patients with suspicious prostate cancer, with a rate of post-procedural sepsis of 0.3%–0.8% and hospitalization of 1.1% due to post-biopsy infections. Transperineal prostate biopsy demonstrated a significantly lower rate of infectious complications. The transperineal route requires passage of the biopsy needle through an easily sterilized skin surface, so antibiotic prophylaxis (AP) may not be necessary. In this review, we compared the infectious complications following transperineal biopsy in cases utilizing AP to cases not utilizing AP.

What We Found: We found no difference in post-biopsy fever, genitourinary infections, sepsis or readmission for infections between cases utilizing AP and those cases not utilizing AP. Death due to sepsis did not occur in any study.

Limitations: No randomized prospective trials have yet been published comparing AP vs no prophylaxis.

AP doses and regimens differed among the included studies, varying from a single dose to multiple doses (see table). Assessing the impact of the number of biopsy cores on post-biopsy infection rates was not feasible because several studies did not report this parameter.

Interpretation for Patient Care: The prolific use and misuse of fluoroquinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole antibiotics have led to a worldwide increase in post-biopsy sepsis due to resistant strains of *Escherichia coli*. Moreover, health care costs for treating post-prostate biopsy infections are considerable. In light of our findings, it might be safe to perform transperineal biopsy without AP to reduce costs with less expense for antibiotics, less labor in abandoning rectal swabs needed for targeted prophylaxis and less use of antibiotics of last resort, prolonging their potency and hence usefulness in fighting multi-resistant infections. Therefore, it is probably time to abandon the transrectal route to biopsy the prostate.

Infection Rate after Transperineal Prostate Biopsy with and without Prophylactic Antibiotics: Results from a Systematic Review and Meta-Analysis of Comparative Studies

Daniele Castellani^{1b,*}, Giacomo Maria Pirola,² Yu Xi Terence Law,³ Marilena Gubbiotti,² Carlo Giulioni,¹ Simone Scarcella,¹ Marcelo Langer Wroclawski,⁴ Erica Chan,⁵ Peter Ka-Fung Chiu,⁵ Jeremy Yuen-Chun Teoh,⁵ Vineet Gauhar⁶ and Emanuele Rubilotta⁷

¹Urology Division, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Polytechnic University Le Marche, Ancona, Italy

²Department of Urology, San Donato Hospital, Arezzo, Italy

³Department of Urology, National University Hospital, Singapore

⁴Hospital Israelita Albert Einstein; BP—a Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, Brazil

⁵S.H.Ho Urology Centre, Department of Surgery, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong, China

⁶Ng Teng Fong General Hospital (NUHS), Singapore

⁷Department of Urology, A.O.U.I. Verona University, Verona, Italy

Abbreviations and Acronyms

AP = antibiotic prophylaxis

NAP = nonantibiotic prophylaxis

PRISMA = Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

TPB = transperineal ultrasound-guided prostate biopsy

TRB = transrectal prostate biopsy

Accepted for publication September 11, 2021.

* Correspondence: Urology Division, Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona, Polytechnic University Le Marche, Via conca 71, 60126, Ancona, Italy (telephone: +393471814691; FAX: +39715963367; email: castellandaniele@gmail.com).

Purpose: We performed a systematic review comparing the incidence of infectious complications following transperineal ultrasound-guided prostate biopsy (TPB) in cases utilizing antibiotic prophylaxis (AP) vs cases not utilizing antibiotic prophylaxis (NAP).

Materials and Methods: The incidences of complications were pooled using the Cochran-Mantel-Haenszel method with the random effect model and expressed as risk ratio (RR). RR higher than 1 indicates an increased risk of complication in patients undergoing TPB without antibiotics. Statistical significance was set at $p < 0.05$ and 95% CI.

Results: A total of 1,748 papers were retrieved. After the screening process, 8 studies were included in the quantitative analysis (4 retrospective, and 4 prospective and nonrandomized), reporting on 3,662 patients. A total of 2,368 patients underwent TPB utilizing AP and 1,294 underwent TPB utilizing NAP. The pooled rates of post-biopsy fever from 6 available studies reporting this parameter were 0.69% in the AP group and 0.47% in the NAP group (RR: 1.02, 95% CI: 0.02–44.55, $p = 0.99$). The pooled rates of post-biopsy genitourinary infections from 8 available studies reporting this parameter were 0.11% in the AP group and 0.31% in the NAP group (RR: 2.09, 95% CI: 0.54–8.10, $p = 0.29$). The pooled rates of post-biopsy sepsis over 8 studies reporting this parameter were 0.13% in the AP group and 0.09% in the NAP group (RR: 1.09, 95% CI: 0.21–5.61, $p = 0.92$). The pooled rates of post-biopsy readmission for infections over 8 studies reporting this parameter were 0.13% in the AP group and 0.23% in the NAP group (RR: 1.29, 95% CI: 0.31–5.29, $p = 0.73$). Death due to post-biopsy sepsis did not occur in any study.

Conclusions: This systematic review found no significant difference in infection rate, fever, sepsis or readmission rate after TPB between those cases utilizing AP and those cases without AP.

Key Words: prostatic neoplasms, biopsy, sepsis, urinary tract infections

GLOBALLY, TRB is still the commonest route to sample prostatic tissue in patients with a suspicious prostate

cancer. However, this procedure presents a rate of post-procedural sepsis of 0.3%–0.8% and hospitalization of

1.1% due to post-biopsy infections.^{1–4} The incidence of post-TRB urinary tract infection is 63% lower with the use of antibiotic prophylaxis (AP) than with placebo or no treatment.⁵ Therefore, the European Association of Urology guidelines recommend a full 1-day administration of fluoroquinolones, as well as targeted therapy in case of fluoroquinolone resistance, or augmented prophylaxis for TRB.⁶

In recent years, transperineal ultrasound-guided prostate biopsy (TPB) has gained popularity due to its significantly lower rates of infectious complications.⁷ The European Association of Urology guidelines recommend TPB as the preferred approach. However, the same guidelines recommended the use of periprocedural AP with a single dose of cephalosporin to cover skin commensals.⁶ Although the transrectal route requires passing the biopsy needle through a contaminated field, antimicrobial prophylaxis significantly reduced infections when compared to placebo, and augmented prophylactic regimens have demonstrated superiority over single agent empirical prophylaxis in reducing infections.⁸ In contrast, the transperineal route requires passage of the biopsy needle through an easily sterilized skin surface, so AP may not be necessary. In this systematic review, we compare the infectious complications following TPB in cases utilizing AP to cases utilizing nonantibiotic prophylaxis (NAP).

METHODS

Literature Search

A systematic review was performed according to the 2020 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) method.⁹ A comprehensive literature search was performed on June 2, 2021 on Ovid MEDLINE®, Embase® and Cochrane Central Controlled Register of Trials (CENTRAL). Medical Subject Heading (MeSH) terms and Boolean operators were used: (“transperineal” OR “trans-perineal”) AND (“prostate” AND “biopsy”). No date limit was imposed on the search. NonEnglish, animal and pediatric studies were excluded. Additional articles were sought from the reference lists of the included articles. The protocol of this review was registered on PROSPERO (receipt 262607).

Selection Criteria

The PICOS (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Study type) model was used to frame and answer the clinical question: Patient—patients undergoing TPB; Intervention—TPB without antibiotics; Comparison—TPB with antibiotics; Outcome—infection rate after biopsy; Study type—randomized clinical trials, prospective and retrospective studies. Only studies comparing post-biopsy infection rates in cases utilizing AP to cases utilizing NAP were included, regardless of the particular AP given. Study outcomes included fever (body temperature $\geq 37.5^\circ\text{C}$), genitourinary infections (positive urine culture with lower urinary tract symptoms, acute prostatitis, epididymitis),

sepsis, 30-day readmission for infection and sepsis-related mortality.

Study Screening and Selection

Two independent authors screened all retrieved records through Covidence Systematic Review Management®. Discrepancies were resolved by a third author. Studies were included based on PICOS eligibility criteria. Case reports, editorials, meeting abstracts, single series and letters to editors were excluded. The full text of the screened papers was selected if found relevant to the topic of this review. The search was further expanded by performing a manual search based on the references of the full-text relevant papers. Only English full-text articles were included.

Data Synthesis and Statistical Analysis

We performed a meta-analysis comparing the incidence of post-biopsy genitourinary infection, fever, readmission for sepsis and mortality among patients undergoing TPB with AP to patients undergoing TPB with NAP. The incidences of these complications in each group were pooled using OpenMeta[Analyst] software (<http://www.ccbm.brown.edu/openmeta/#>). Meta-analysis was performed when 2 or more studies reported the same complication utilizing the same parameter. The differences in incidence of complications were pooled using the Cochran-Mantel-Haenszel Method with the random effect model and expressed as RR, 95% CI and p values.¹⁰ RR higher than 1 indicates an increased risk of complication in patients undergoing TPB without antibiotics. Analyses were 2-tailed, with a significance set at $p < 0.05$ and a 95% CI. Study heterogeneity was assessed utilizing the I^2 value. Substantial heterogeneity was defined as an I^2 value $> 50\%$ or a chi-square p value < 0.10 .¹¹ The I^2 statistic was calculated according to the formula, $I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100$, where Q is the chi-squared statistic and df is its degrees of freedom. Any negative values of I^2 were considered equal to zero, so that the range of I^2 values is between 0% and 100%. RR was calculated according to the formula, $RR = \frac{PE/TE}{PC/TC}$, where PE, PC, TE and TC are the numbers of participants with Present event (P) over Total participants (T) in the experimental (E) or control (C) group. Given the rapid changes in antibiotic resistance seen in the last decade, a sensitivity analysis was also performed removing the influence of the study performed in the 1980s. Meta-analysis was performed using Review Manager (RevMan) 5.4 software by the Cochrane Collaboration (Oxford, England). The risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool, using ROBINS-I for nonrandomized studies.¹²

RESULTS

Figure 1 shows the PRISMA flow diagram of the study. A total of 1,748 papers were retrieved on literature search and 65 duplicates were excluded, leaving 1,683 studies. Screening against title and abstract excluded 1,271 papers that were irrelevant to this review. Full text of the remaining 411 papers was assessed per eligibility, and 403 studies

PRISMA 2020 flow diagram of the study

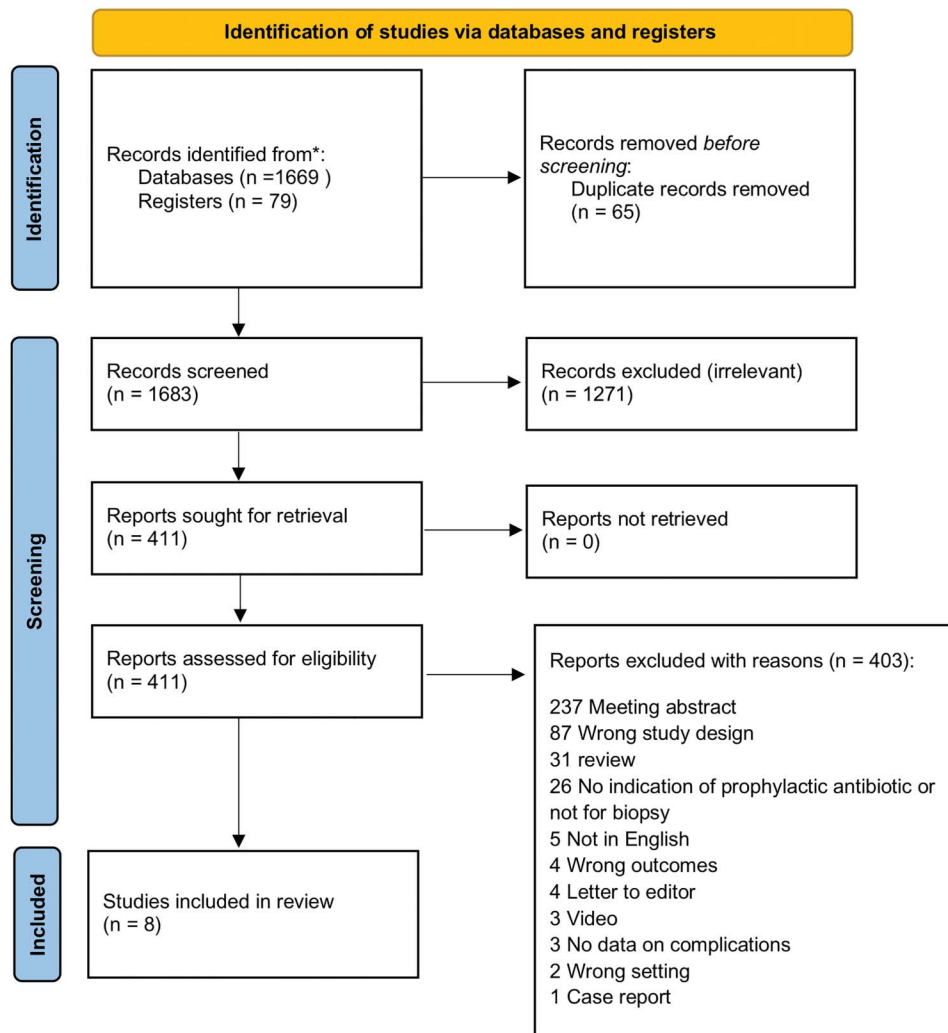


Figure 1. PRISMA flow diagram of study.

were excluded. Thus, 8 studies were accepted and included in the quantitative analysis. Four studies were retrospective,^{13–16} and 4 were prospective and nonrandomized.^{17–20}

Study Characteristics

There were 3,662 patients involved in 8 studies, of whom 2,368 underwent TPB under antibiotics vs 1,294 patients with no antibiotics. The table shows the characteristics of the included studies.

Quality Assessment

Supplementary figure 1 (<https://www.jurology.com>) shows the details of quality assessment, as measured by the Cochrane Collaboration risk-of-bias tool. Only 1 study demonstrated a low overall risk of bias, 5 studies had a moderate risk of bias, while the remaining 2 had a serious risk of bias. The most common risk factors for quality assessment were

the risk of bias due to confounding (ie use of AP for higher risk cases and omission of AP for low risk cases) and in the classification of interventions, followed by bias due to missing data. In addition, no studies assessed the use of routine urine culture after TPB in every patient. Thus, there might be a significant risk of underreporting low grade complications such as urinary tract infections. Furthermore, no paper reported a definition of sepsis and a bias in post-TPB sepsis rate might be also present.

Post-Biopsy Fever

Six studies comprising 725 cases in the AP group and 864 patients in the NAP group were included. The incidence of post-biopsy fever was 0.69% in the AP group (supplementary fig. 2, A, <https://www.jurology.com>) and 0.47% in the NAP group (supplementary fig. 2, B, <https://www.jurology.com>). The

Table. Characteristics of included studies comparing patients undergoing transperineal prostate biopsy under vs no antibiotics

Author	Country	Study Type	MRI Biopsy Fusion	No. Pts with Antibiotics	Mean Pt Age (range) without Antibiotics	Mean Cores	PSA (SD or IQR)	Antibiotics	Length of Therapy	No Pts without Antibiotics	Pt Age (range) without Antibiotics	Median Cores (IQR)	Median PSA (IQR)
Jacewicz et al 2020 ¹⁷	Norway and Germany	Prospective	Yes	148	67	Not available	Median 7.2 (4.8–11.0)	Trimethoprim 80 mg/sulfamethoxazole 400 mg	Multiple doses	229	67	Not available	7.2 (4.8–11.0)
John et al 2021 ¹⁸	United Kingdom	Prospective	Yes	149	70 (66–74)	20 (18–22)	Median 8.23 (5.67–15.2)	Ciprofloxacin 750 mg	Single dose	164	Median 71 (67–75)	23 (19–24)	8.35 (5.76–14.1)
Lee et al 1986 ¹³	U.S.	Retrospective	No	25	69	Not available	Not available	Not available	Single dose	20	69	Not available	Not available
Lopez et al 2021 ¹⁹	United Kingdom	Prospective	Yes	1,043	12	12	7.6 (5.4–11.7)	Ciprofloxacin 500 mg or cefazolin 400 mg or gentamicin 80 mg	Single dose	48	70 (63–73)	12	6.9
Packer et al 1984 ¹⁴	U.S.	Retrospective	No	118	66	Not available	Not available	Cefazolin 400 mg or gentamicin 80 mg	Multiple doses	44	62	Not available	Not available
Ristau 2021 ¹⁶	U.S.	Retrospective	Yes	202	600	Not available	Not available	Cephalexin	Single dose	400	Not available	Not available	Not available
Szabo 2021 ¹⁵	U.S.	Retrospective	Yes	62	Not available	Not available	Not available	Ciprofloxacin 500 mg or cefazolin 400 mg	Single dose	212	63	20	7.2
Wetterauer et al 2020 ²⁰	Switzerland	Prospective	Mixed	223	66 (49–86)	13 (4–20)	Median 6.4 (0.3–1,400)	Fluoroquinolone 500 mg	105 single dose, 118 multiple doses	177	66 (49–86)	13 (4–20)	6.4 (0.3–1,400)

difference in the incidence of post-biopsy fever between the 2 groups was not statistically significant (RR: 1.02, 95% CI: 0.02–44.55, $p=0.99$; fig. 2, A). Study heterogeneity was significant (I^2 79%). The sensitivity analysis was performed excluding 2 studies (supplementary fig. 3, A, <https://www.jurology.com>)^{13,14} and it confirmed no statistically significant difference in the incidence of post-biopsy fever (RR: 0.29, 95% CI: 0.0–31.62, $p=0.60$).

Post-Biopsy Genitourinary Infections

Eight studies comprising 2,368 cases in the AP group and 1,294 in NAP group were included. The incidence of post-biopsy genitourinary infections was 0.11% in the AP group (supplementary fig. 4, A, <https://www.jurology.com>) and 0.31% in the NAP group (supplementary fig. 4, B, <https://www.jurology.com>). There was no statistically significant difference in post-biopsy genitourinary infection rate between the 2 groups (RR: 2.09, 95% CI: 0.54–8.10, $p=0.29$; fig. 2, B). Study heterogeneity was not significant (I^2 0%). The sensitivity analysis was performed excluding 2 studies (supplementary fig. 3, B, <https://www.jurology.com>)^{13,14} and it confirmed no statistically significant difference in the incidence of post-biopsy genitourinary infections (RR: 2.25, 95% CI: 0.38–13.22, $p=0.37$).

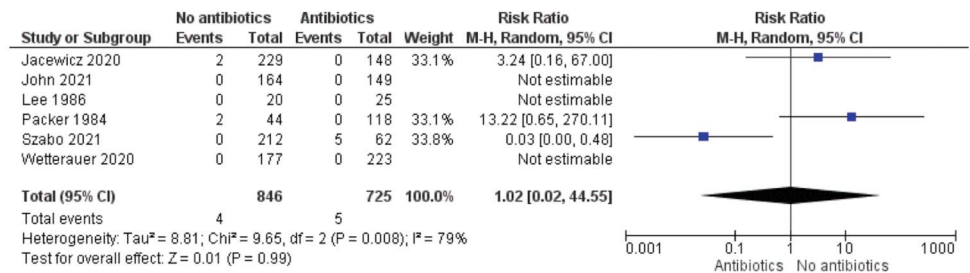
Post-Biopsy Sepsis Rate and Death

Eight studies comprising 2,368 cases in the AP groups and 1,294 cases in the NAP group were included. The incidence of post-biopsy sepsis was 0.13% in the AP group (supplementary fig. 5, A, <https://www.jurology.com>) and 0.09% in the NAP group (supplementary fig. 5, B, <https://www.jurology.com>). There was no statistically significant difference in the incidence of post-biopsy sepsis (RR: 1.09, 95% CI: 0.21–5.61, $p=0.92$; fig. 3, A). Study heterogeneity was not significant (I^2 0%). Death from sepsis did not occur in any study. The sensitivity analysis was performed excluding 2 studies (supplementary fig. 3, C, <https://www.jurology.com>)^{13,14} and it confirmed no statistically significant difference in the incidence of post-biopsy sepsis (RR: 1.09, 95% CI: 0.21–5.61, $p=0.92$).

Readmission Rate for Post-Biopsy Infections

Eight studies comprising 2,368 cases in the AP group and 1,294 cases in the NAP group were included. The incidence of post-biopsy readmission for infections was 0.13% in the AP group (supplementary fig. 6, A, <https://www.jurology.com>) and 0.23% in the NAP group (supplementary fig. 6, B, <https://www.jurology.com>). The difference in the incidence of readmission for post-biopsy infections was not statistically significant (RR: 1.29, 95% CI: 0.31–5.29, $p=0.73$; fig. 3, B). Study heterogeneity was not significant (I^2 0%). The sensitivity analysis was performed excluding 2 studies (supplementary

A) Incidence of fever



B) Incidence of genito-urinary infections

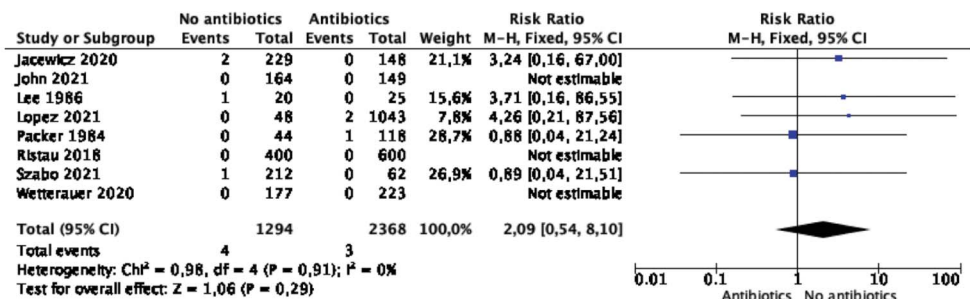


Figure 2. A, meta-analysis of incidence of fever. B, meta-analysis of incidence of urinary infections.

fig. 3, D, <https://www.jurology.com>^{13,14} and it confirmed no statistically significant difference in the incidence of post-biopsy readmission for infections (RR: 1.29, 95% CI: 0.31–5.29, $p=0.73$).

DISCUSSION

Sepsis has been the most harmful and feared complication after TRB, with mortality being reported in some cases.²¹ Recently, the prolific use and misuse of fluoroquinolones and trimethoprim-sulfamethoxazole antibiotics has led to a worldwide increase in post-biopsy sepsis due to resistant strains of *Escherichia coli*.²² This bacterial adaptation has resulted in emergence of multidrug-resistant organisms in the hospital and community, particularly bacteria that produce extended-spectrum beta-lactamases.^{23,24} Moreover, health care costs for treating post-prostate biopsy infections are considerable, with a reported length of hospitalization from 1.1 to 14 days and up to 25% of admissions requiring intensive care units.² However, by avoiding the inoculation of fecal flora, the transperineal route offers a promising alternative, with a negligible rate of post-biopsy sepsis, even without the use of AP.²⁵ Our study showed 2 important findings. First, the pooled incidence of sepsis after TPB was very low, with only 4 cases of sepsis out of 3,662 patients (0.11%). Second, the difference in the incidence of post-biopsy sepsis between those cases using AP and using NAP was not statistically significant. In addition, the incidence of less

severe post-biopsy infection events, ie fever and urinary tract infections, was low, and the difference in the incidence of these events between those cases using AP and those using NAP was not statistically significant.

In 1984, Packer et al were the first to explore performing TPB with in a series of 162 men.¹⁴ Patients were divided into 4 groups with similar pre-treatment characteristics: 1) NAP (44 patients); 2) antibiotics before and after biopsy (69 patients); 3) antibiotics after biopsy only (42 patients); and 4) antibiotics before biopsy only (7 patients). Although their series was small and their sepsis rate may not be comparable with contemporary series because of the use of large bore Tru-Cut® biopsy needle and the increase in antibiotic resistance seen in the last decade, no significant difference in infection rate among the 4 groups was detected.¹⁴

As the transperineal route has only experienced a resurgence in the last several years because of the increasing incidence of post-TRB sepsis, similar studies employing NAP were published only recently. Wetterauer et al reported a series of 400 cases of TPB.²⁰ Among these, 177 (44.3%) did not receive any AP. The authors reported no case of urinary tract infection in both groups. Similarly, the single-center prospective study by John et al did not report any cases of urinary tract infection over 313 biopsy cases, in which 164 (52.4%) AP was not used.¹⁸ Szabo also reported comparable results in a retrospective series of 242 patients, of whom 212 (88%) did not receive any AP.¹⁵ The author

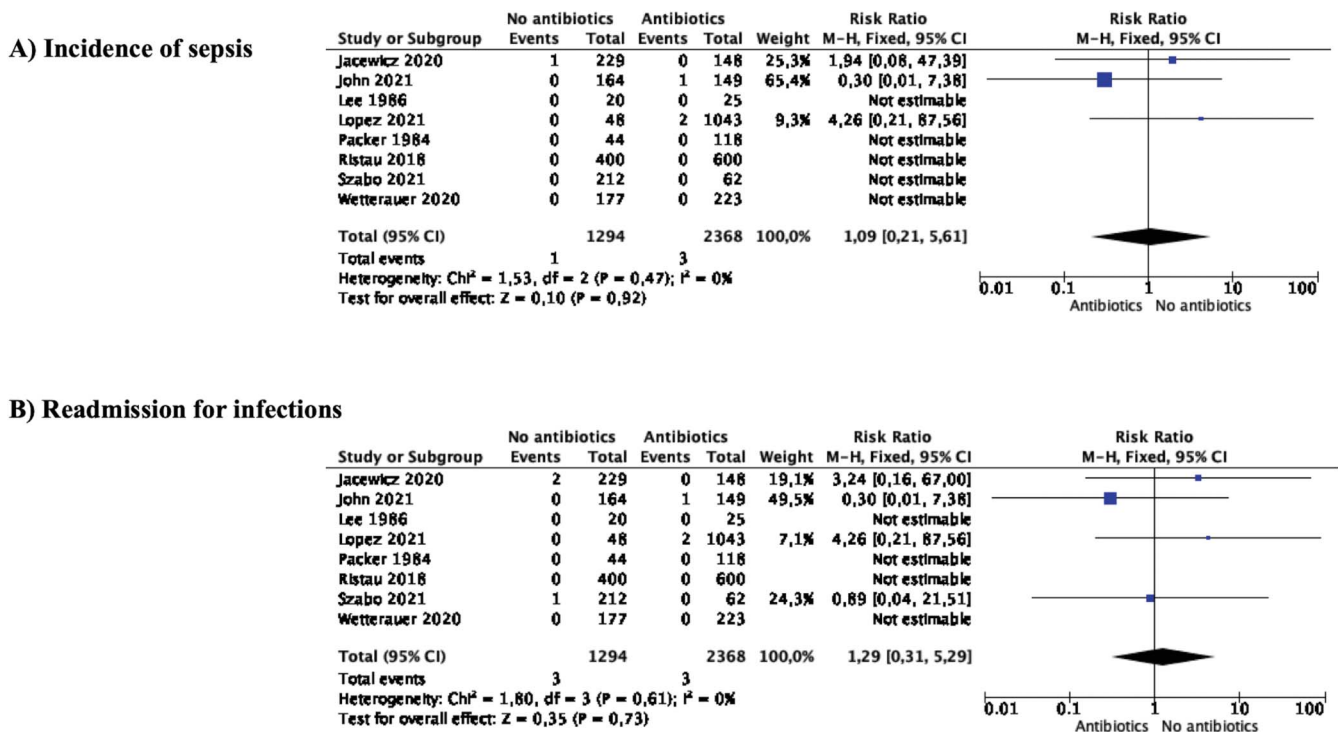


Figure 3. A, meta-analysis of incidence of sepsis. B, meta-analysis of incidence of readmission for sepsis.

documented no cases of post-biopsy sepsis, although he reported 1 case of delayed perianal abscess (0.4% infection rate). In addition, he speculated that either a contamination of perineum or puncture of the rectal wall by rectal bacteria was possibly accountable for this complication. This rare complication invokes the query of whether administering AP to prevent nonlife-threatening infective events outweighs the risk of an allergic reaction to prophylactic antibiotics, because the latter is more common and dangerous. The rate of allergic reactions ranges from 0.52% for fluoroquinolones to 2.23% for sulfonamides.²⁶ Besides, antibiotics can destroy gut saprophyte flora, which can lead to *Clostridium difficile* colitis or colonization with resistant organisms. Therefore, the decision of using AP should follow a comprehensive appraisal of every single patient (ie recent history of urinary tract infections, indwelling catheters, immunocompromise, allergy).²⁵

Ristau et al documented in 1,000 consecutive patients (400 cases with NAP) no culture-proven urinary tract infections and no hospital admissions for post-TPB sepsis.¹⁶ Only 3 patients (0.3%) were given antibiotics for lower urinary tract symptoms in the absence of a culture-proven urinary tract infection. This large series confirmed that NAP might be reasonable since minor infective events were extremely rare.

The low likelihood of urinary infections after TPB was also confirmed in a multicenter study of ambulatory fusion-guided TPB cases in 377 patients,

where only 39% of cases received prophylaxis (mostly trimethoprim 80 mg/sulfamethoxazole 400 mg). Urinary infection rate was reported in only 2 cases (0.5%), of which 1 developed urosepsis.¹⁷ To date, the largest multicenter study was published in 2021 and included data from 1,091 patients at 10 centers, performing TPB in local anesthesia using a probe-mounted access system. Among them, 48 (4.4%) had no antibiotics before the biopsy. Only 2 patients required readmission for sepsis and, interestingly, they had been given AP.¹⁹ Lastly, Günzel et al recently reported the outcomes of a single series of 621 patients who underwent TPB under local anesthesia without standard AP.²⁷ Only 4 patients (0.6%) developed a post-biopsy infection and 1 experienced urosepsis (0.16%).

Regardless of whether AP or NAP is employed for TPB, our findings of a very low rate of infections join the increasing body of literature supporting the adoption of the “TRexit”, started by the South East London Cancer Alliance (an alliance of 6 hospitals serving 1.5 million people).²⁸ The “TRexit” initiative is a project advocating the abandonment of TRB for the safer and more accurate TPB as the standard of care.^{28,29}

Through the provision of training and resources, the initiative successfully converted all prostate biopsies performed in the Alliance from TRB to TPB in March 2019,²⁹ and as shown by Yuwono et al, this project is replicable in other parts of the world.³⁰ Moreover, increasing data demonstrate that TPB is well-tolerated under local anesthesia and is

characterized by a moderate learning curve, good reproducibility and a superior cancer detection rate, even with the free-hand technique.^{31,32} In light of this, it is probably time to abandon TRB. Furthermore, it might be safe to perform TPB without AP to reduce costs with less expense for antibiotics, less labor in abandoning rectal swabs needed for targeted prophylaxis and less use of antibiotics of last resort, prolonging their potency and hence usefulness in fighting multi-resistant infections.

There were several limitations to our study. First, no randomized prospective trials have yet been published comparing AP vs NAP in TPB. Second, AP doses and regimens differed among the included studies, varying from a single dose to multiple doses. Finally, assessing the impact of the number of biopsy cores on post-biopsy infection rate was not feasible because several studies did not report this parameter. However, a recent single-center study of 184 patients undergoing TPB with no prophylaxis and an average of 41 cores revealed only 2 cases of afebrile urinary tract infection and no sepsis, showing that even a large number of TPB cores had minimal impact on post-biopsy infection rates (1.1%).³³

CONCLUSIONS

Despite the overall moderate and high risk of bias in 5 and 2 studies, respectively, our systematic review found no significant difference in infection rate, fever, sepsis or readmission rate with or without AP in TPB. Until randomized controlled trials confirm the best policy with regard to AP for TPB, careful attention should be paid to avoid the placement of the transperineal biopsy needle through the rectal wall and consideration should be given to the use of AP for high risk individuals.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

GMP and ER conceived the study. JCT, VG, GMP, and DC designed the study protocol. DC led the development of the manuscript. DC performed statistics. GMP, YXTL, MG, CG, SS, MLW, EC, VG, ER, PKFC, and JCT performed data extraction and analysis. PKFC, JCT, and ER reviewed the paper for critical intellectual content. All authors participated in manuscript writing, review, and approval of the final version of the manuscript for submission.

REFERENCES

- Bennett HY, Roberts MJ, Doi SAR et al: The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect* 2016; **144**: 1784.
- Gross MD, Alshak MN, Shoag JE et al: Healthcare costs of post-prostate biopsy sepsis. *Urology* 2019; **133**: 11.
- Jiang P, Liss MA, and Szabo RJ: Targeted antimicrobial prophylaxis does not always prevent sepsis after transrectal prostate biopsy. *J Urol* 2018; **200**: 361.
- Liss MA, Ehdaie B, Loeb S et al: An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol* 2017; **198**: 329.
- Zani EL, Clark OAC, and Rodrigues Netto NJ: Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **5**: CD006576.
- Bonkat G, Bartoletti R, Cai T et al: Guidelines on Urological Infections. Arnhem, the Netherlands: European Association of Urology 2021. Available at <https://uroweb.org/guideline/urological-infections/>. Accessed September 2, 2021.
- Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K et al: Nonantibiotic strategies for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2021; **205**: 653.
- Pilatz A, Dimitropoulos K, Veeratterapillay R et al: Antibiotic prophylaxis for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2020; **204**: 224.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al: The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021; **372**: n71.
- Deeks J, Higgins JP, Altman D, et al. Analysing data and undertaking meta-analyses, chapter 10. In: *Cochrane Training*. Available at <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>. Accessed July 7, 2021.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ et al: Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; **327**: 557.
- Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC et al: ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 2016; **355**: i4919.
- Lee F, Gray JM, McLeary RD et al: Prostatic evaluation by transrectal sonography: criteria for diagnosis of early carcinoma. *Radiology* 1986; **158**: 91.
- Packer MG, Russo P and Fair WR: Prophylactic antibiotics and Foley catheter use in transperineal needle biopsy of the prostate. *J Urol* 1984; **131**: 687.
- Szabo RJ: Free-hand transperineal prostate biopsy under local anesthesia in the office without antibiotic prophylaxis: experience with 304 cases. *J Endourol* 2021; **35**: 518.
- Ristau BT, Allaway M, Cendo D et al: Free-hand transperineal prostate biopsy provides acceptable cancer detection and minimizes risk of infection: evolving experience with a 10-sector template. *Urol Oncol* 2018; **36**: 528.e15.
- Jacewicz M, Günzel K, Rud E et al: Multicenter transperineal MRI-TRUS fusion guided outpatient clinic prostate biopsies under local anesthesia. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2021; **39**: 432.
- John JB, MacCormick A, MacDonagh R et al: Complications following local anaesthetic transperineal prostate biopsies without antibiotic prophylaxis: an institution's experience. *J Clin Urol* 2021; **15**: 28.
- Lopez JF, Campbell A, Omer A et al: Local anaesthetic transperineal (LATP) prostate biopsy using a probe-mounted transperineal access system: a multicentre prospective outcome analysis. *BJU Int* 2021; **128**: 311.
- Wetterauer C, Shahin O, Federer-Gsponer JR et al: Feasibility of freehand MRI/US cognitive fusion transperineal biopsy of the prostate in local anaesthesia as in-office procedure-experience with 400 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; **23**: 429.
- Johansen TEB, Zahl P-H, Baco E et al: Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient Registry. *World J Urol* 2020; **38**: 17.
- Derin O, Fonseca L, Sanchez-Salas R et al: Infectious complications of prostate biopsy: winning battles but not war. *World J Urol* 2020; **38**: 2743.

23. Munita JM and Arias CA: Mechanisms of antibiotic resistance. *Microbiol Spectr* 2016; **4**: 1.
24. Gladstone RA, McNally A, Pöntinen AK et al: Emergence and dissemination of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* causing bloodstream infections in Norway in 2002–17: a nationwide, longitudinal, microbial population genomic study. *The Lancet Microbe* 2021; **2**: e331.
25. Szabo RJ: “Free-hand” transperineal prostate biopsy under local anesthesia: review of the literature. *J Endourol* 2021; **35**: 525.
26. Macy E, and Poon K-YT: Self-reported antibiotic allergy incidence and prevalence: age and sex effects. *Am J Med* 2009; **122**: 778.e1.
27. Günzel K, Magheli A, Baco E et al: Infection rate and complications after 621 transperineal MRI-TRUS fusion biopsies in local anesthesia without standard antibiotic prophylaxis. *World J Urol* 2021; <https://doi.org/10.1007/s00345-021-03699-1>.
28. The Trexit initiative: transperineal prostate biopsies under local anaesthetic. Available at <https://nhsaccelerator.com/trexit-initiative-transperineal-prostate-biopsies-local-anaesthetic/>. Accessed July 5, 2021.
29. Grummet J, Gorin MA, Popert R et al: “TREXIT 2020”: why the time to abandon transrectal prostate biopsy starts now. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; **23**: 62.
30. Yuwono A, Salada R and Tan TW: TREXIT: initial experience with transperineal prostate biopsy under local anesthesia in an outpatient setting in South East Asia. *Asian J Androl* 2021; **23**: 543.
31. Ortner G, Tzanaki E, Rai BP et al: Transperineal prostate biopsy: the modern gold standard to prostate cancer diagnosis. *Turkish J Urol, suppl.*, 2021; **47**: S19.
32. Chiu PK-F, Lo K-L, Teoh JY-C et al: Sectoral cancer detection and tolerability of freehand transperineal prostate biopsy under local anaesthesia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021; **24**: 431.
33. Sigle A, Suarez-Ibarrola R, Pudimat M et al: Safety and side effects of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. *Urol Oncol* 2021; <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2021.02.016>.

EDITORIAL COMMENTS

Castellani et al present a systematic review and meta-analysis comparing infection rate after TPB with and without AP. Four prospective, nonrandomized trials and 4 retrospective studies, including a total of 2,368 patients who underwent TPB utilizing AP and 1,294 patients who underwent TPB without AP, were summarized. The authors did not find a significant difference in infection rate, fever, sepsis or readmission rate between groups, which suggests that the role of peri-interventional AP is uncertain. While the sample size in this meta-analysis is large, the weakness of this work rests in the absence of randomized controlled trials (RCTs). This limitation is attributed to the available data rather than to the authors' approach, as an RCT comparing TPB with and without AP has not been published to date. The inclusion of both retrospective and prospective studies might have introduced selection and interpretation bias. Therefore, the eligibility of the presented meta-analyses is questionable. However, this work is particularly relevant to prostate biopsy strategies. The current problem with TRB is the increasing rate of infection and the increasing resistance to and side effects of fluoroquinolones.¹ The use of fluoroquinolones before biopsy was not endorsed by the European Medicines Agency in 2018 and has been banned by the European Commission in 2019

(reference 8 in article). Thus, many urologists transitioned to using cephalosporins or augmented AP. Growing use of broad-spectrum AP will inevitably lead to further antibiotic resistance, which already represents one of the largest threats to global health in all parts of the world. The lack of RCTs comparing complication rate of TPB with and without AP should provide motivation for urologists to perform RCTs. If such trials confirm the absence of a significant benefit of peri-interventional AP, urologists will be ethically obliged to adjust standard of care practices to perform TP procedures yielding the lowest contamination potential, which would nearly eliminate AP and post-biopsy infections. At present, there is no evidence in support of avoiding peri-interventional AP in patients with high-risk American Society of Anesthesiologists® physical status, an indwelling catheter or penile prosthesis, a history of previous urinary tract infections or patients on immunosuppression therapy. Further research defining optimal antibiotic stewardship for patients at high risk for developing post-biopsy sepsis is needed.

Eduard Baco¹

¹Department of Urology
Oslo University Hospital, Oslo, Norway

REFERENCE

1. Alidjanov JF, Cai T, Bartoletti R et al: The negative aftermath of prostate biopsy: prophylaxis, complication and antimicrobial stewardship: results of the global prevalence study if infections in urology 2010-2019. *World J Urol* 2021; **39**: 3423.

Local anaesthetic TPB is increasingly becoming the preferred prostate biopsy modality, and urology departments worldwide are looking at how best to facilitate this safely. Castellani et al

therefore ask an important question at a timely juncture. Their meta-analysis supports the inference that appropriate sterilization of the perineum can circumvent the need for AP, in the same way

that other “clean” surgical procedures do not require AP.¹

So are their study findings sufficiently reliable and generalizable such that we can all discontinue routine AP? The authors themselves assert that a randomized controlled trial (RCT) is necessary to more definitively answer this question. However, with such low and similar rates of genitourinary infection and sepsis in both the antibiotic and non-antibiotic cohorts, an extremely large number of recruited patients would be required. Such an RCT would likely be prohibitively expensive and, arguably, unnecessary. After all, the sepsis rates were only 0.13% and 0.09% for patients with and without AP, respectively.

The impactful meta-analysis by Castellani et al could be taken further by conducting a systematic review and meta-analysis of individual patient data (IPD). This approach uses “raw” patient level data from different published studies and could provide

greater certainty without conducting an RCT.² It is, however, more resource intensive than conventional meta-analysis.

More granular patient-level data can also be analyzed by synthesizing IPD. Therefore, additional associations between particular factors and complications could be tested. For example, could there be an association between infection-related complications and the histological finding of prostatitis? Are the number of biopsy cores or the prostate volume associated with complications? A meta-analysis of pre-existing IPD might further support the discontinuation of routine AP while highlighting patient subsets at higher risk of infection in whom AP should remain available.

Joseph B. John¹

¹The Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust
Exeter, Devon, United Kingdom

REFERENCES

1. Berríos-Torres SI, Umscheid CA, Bratzler DW et al: Centers for Disease Control and Prevention guideline for the prevention of surgical site infection, 2017. *JAMA Surg* 2017; **152**: 784.
2. Stewart LA and Tierney JF: To IPD or not to IPD? Advantages and disadvantages of systematic reviews using individual patient data. *Eval Health Prof* 2002; **25**: 76.

REPLY BY AUTHORS

We wish to express our appreciation to Dr. John and Dr. Baco for their editorial comments on our study. Bacterial resistance is increasing worldwide not only to fluoroquinolones but alarmingly to broad-spectrum antibiotics, too. This has led to an increase in using augmented AP which further increases antibiotics resistance, creating superbugs. Our meta-analysis shows that the rate of infective complications after transperineal biopsy (TPB), regardless of AP, is noticeably low. The infection risk after TPB is recognized to be relevantly lower when compared to TRB (reference 22 in article). Our results also support the “TRexit” initiative of abandoning the transrectal route in favor of the transperineal one. Regarding the requirement of a randomized trial, the sample size calculation would be the following. Using fever as the outcome, we can estimate the difference from our manuscript data (no AP 0.31% vs AP 0.13%). In a 1:1 ratio, 80% power and type 1 error 5%, the required sample size would be 10,610 men

for each group, making a potential randomized trial expensive. The use of individual participant data may have many advantages but also drawbacks such as cooperation from the original study authors, “cleaning” the provided data, data might have been lost or dismantled, and there may be privacy concerns about using patient-level data.¹ Concerning the relations between the number of biopsy cores and incidence of infectious complications, a meta-analysis by Pradere et al on 16,941 patients found that the number of cores in TPB resulted in no difference (reference 7 in article). Therefore, our findings are likely sufficiently reliable to suggest discontinuing routine AP in TPB at least in men with no risk factors, such as increased body mass index, diabetes, immunosuppression, chronic obstructive pulmonary disease, cardiac valve replacement, recent hospitalization, untreated bacteriuria, indwelling catheters, and history of urinary tract infections (reference 22 in article).

REFERENCE

1. Riley RD, Lambert PC and Abo-Zaid G: Meta-analysis of individual participant data: rationale, conduct, and reporting. *BMJ* 2010; **340**: c221.



European Association of Urology



Review – Prostate Cancer

Role of Prophylactic Antibiotics in Transperineal Prostate Biopsy: A Systematic Review and Meta-analysis

Spyridon P. Basourakos^a, Mark N. Alshak^a, Patrick J. Lewicki^a, Emily Cheng^a, Michael Tzeng^a, Antonio P. DeRosa^b, Mathew J. Allaway^c, Ashley E. Ross^d, Edward M. Schaeffer^d, Hiten D. Patel^e, Jim C. Hu^{a,*}, Michael A. Gorin^{c,f,*}

^a Department of Urology, New York Presbyterian Hospital/Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ^b Samuel J. Wood Library & C.V. Starr Biomedical Information Center, Weill Cornell Medicine, New York, NY, USA; ^c Urology Associates and UPMC Western Maryland, Cumberland, MD, USA; ^d Department of Urology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA; ^e Department of Urology, Loyola University Medical Center, Maywood, IL, USA; ^f Department of Urology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA

Article info

Article history:

Accepted January 2, 2022

Associate Editor:

Guillaume Ploussard

Keywords:

Transperineal
Prostate
Biopsy
Prostate cancer
Antibiotics
Prophylaxis

Abstract

Context: Transperineal prostate biopsy is associated with a significantly lower risk of infectious complications than the transrectal approach. In fact, the risk of infectious complications with transperineal prostate biopsy is so low that the utility of administering periprocedural antibiotics with this procedure has come under question.

Objective: To perform a systematic review and meta-analysis to assess for differences in the rates of infectious complications (septic, nonseptic, and overall) after performing transperineal prostate biopsy with and without the administration of periprocedural antibiotic prophylaxis.

Evidence acquisition: Three electronic databases (PubMed, Embase, and MEDLINE) were searched, and studies were included if they included patients who underwent transperineal prostate biopsy, were published after January 2000, included information on periprocedural antibiotic administration, and reported postbiopsy complications. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses and Agency for Healthcare Research and Quality guidelines were utilized.

Evidence synthesis: A total of 106 unique studies describing 112 cohorts of patients were identified, of which 98 (37 805 men) received antibiotic prophylaxis and 14 (4772 men) did not receive it. All patients were included in the analysis of septic complications. In total, there were 19/37 805 (0.05%) episodes of sepsis in the group of men who received antibiotics, which was similar to the no antibiotic group with 4/4772 (0.08%) episodes ($p = 0.2$). For overall infections (septic plus nonseptic), there were 403/29 880 (1.35%) versus 58/4772 (1.22%) events among men with evaluable data who received and did not receive antibiotic prophylaxis,

* Corresponding authors. 12234 Williams Road, Cumberland, MD 21502, USA. Tel. +1 (301) 724-0132 (M.A. Gorin). Department of Urology, New York Presbyterian Hospital – Weill Cornell Medicine, 525 East 68th Street, Starr 900, New York, NY 10065, USA (J.C. Hu).

E-mail addresses: jch9011@med.cornell.edu (J.C. Hu), mgorin@urologyassociatesmd.com (M.A. Gorin).



respectively ($p = 0.8$). Restricting our analysis to studies with a comparable low number of biopsy cores (<25 cores), there remained no difference in the rates of sepsis between groups, but there was a small, statistically significant lower risk of infectious complications with antibiotic administration—67/12 140 (0.55%) versus 58/4772 (1.22%; $p < 0.01$).

Conclusions: The likelihood of septic infections after transperineal prostate biopsy is low with and without antibiotic prophylaxis. The omission of periprocedural antibiotics with this procedure stands to benefit patients by avoiding potential drug reactions. Furthermore, this practice is in line with calls throughout the medical community for improved antibiotic stewardship.

Patient summary: In a large systematic review and meta-analysis, we evaluated infectious complications after transperineal prostate biopsy with or without the administration of prophylactic antibiotics. We conclude that prophylactic antibiotics do not decrease the rate of postbiopsy sepsis but may have a small benefit in terms of preventing less serious infections.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. on behalf of European Association of Urology. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Transrectal prostate biopsy is the current mainstay of prostate cancer diagnosis in most areas of the world [1,2]. Despite the use of targeted and/or augmented antibiotic regimens for periprocedural prophylaxis, transrectal prostate biopsy is associated with a significant risk of infectious complications, with the overall incidence in the range of 5–7% [3]. In contrast, transperineal prostate biopsy, which is performed percutaneously, thereby avoiding contact of the biopsy needle with the rectal mucosa, carries a risk of infectious complications that is approximately half of that of the transrectal approach. An analysis of the combined data from seven randomized trials comparing the two biopsy approaches with respect to overall infectious complications reported a risk ratio of 0.55 (95% confidence interval 0.33–0.92), favoring transperineal prostate biopsy [4]. When examining the risk of sepsis in particular, one meta-analysis, which included approximately 160 000 patients, placed the incidence of this complication at only 0.1% with the transperineal approach [5]. This figure was eight times higher (0.8%) than that with transrectal prostate biopsy.

As a result of the mounting data favoring transperineal prostate biopsy, recently the European Association of Urology (EAU) released a position paper as well as guideline recommendations that endorsed the use of this procedure whenever technically feasible in place of the transrectal approach [6,7]. This recommendation has been welcomed with open arms by the “TRexit” movement, which advocates for complete abandonment of transrectal prostate biopsy [8,9]. In fact, some have gone so far as to state that the safety profile of transperineal prostate biopsy warrants its widespread adoption without the use antibiotic prophylaxis. Proponents of this cite improved antibiotic stewardship as well as the elimination of antibiotic-related adverse events as the rationale for their view. Indeed, there is evidence of safely foregoing prophylactic antibiotics with transperineal prostate biopsy [10–14]. It is worth acknowledging, however, that much of the available data come from single-arm

cohort studies without a comparison with the use of periprocedural antibiotics. With these questions in mind, we set out to perform a systematic review and meta-analysis with the primary aim of comparing the rates of infectious complications with these two competing practices.

2. Evidence acquisition

2.1. Search strategy

This study was registered with PROSPERO, the international prospective registrar of systematic reviews (registration number: CRD42021228477), and followed the guidelines set forth by the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) statement and Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews [15,16].

Comprehensive literature searches were conducted on December 29, 2020, in three databases for any publication types and reports of human studies after January 2000. The databases searched were MEDLINE (via PubMed), Embase (via OVID), and the Cochrane Library (via Wiley). Controlled vocabularies and text words were used in the development of the search strategies in all databases. Search results were combined in a bibliographic management tool (EndNote), and duplicates were removed both electronically and through a manual review. Our initial database search produced 1628 results, which were imported in Covidence (Veritas Health Innovation, Melbourne, Australia), a systematic review support tool, for further management and review, which included title/abstract screening and full-text screening phases. A focused update and manual review identified two additional articles for inclusion through April 30, 2021 [13,17].

The search terminology included four major concepts, all linked together with the AND operator: (1) transperineal, perineal, or perineum; (2) biopsy or biopsies including large and fine needle; (3) prostate cancer or prostatic neoplasia;

and (4) infections including fever, sepsis, abscess, urinary tract infection (UTI), prostatitis, and others. Septic infections were identified as reported by authors of each study. To incorporate the gray literature perspective, publication types from Embase such as conference proceedings, technical and other reports, and theses/dissertations were screened. For a complete list of medical subject headings (MeSH) and keyword terms used in search strategy development, please refer to the MEDLINE search strategy accompanying this paper ([Supplementary material](#)).

2.2. Study criteria

A total of 1698 citations were screened by title and abstract against predetermined inclusion and exclusion criteria by two independent reviewers. Any discrepancies were resolved by consensus. A total of 587 articles were selected for full-text review, and 106 of these articles met the inclusion criteria for this study. [Figure 1](#) outlines the study selection process. A careful exclusion of duplicates by institution and year was performed as feasible. Articles with overlapping cohorts were evaluated separately by two reviewers, and we included only the most comprehensive publications.

2.3. Extracted variables and endpoint

Three independent investigators extracted data from all the selected studies. A standardized data extraction sheet defined a priori by the study team was utilized. Extracted data, where applicable, included study type (prospective vs retrospective and cohort vs randomized controlled trial [RCT]), country of senior author, number of participants, median/mean age, type of transperineal biopsy (ultrasound guided vs ultrasound/magnetic resonance imaging fusion), average number of biopsy cores, type of anesthesia (general, local, sedation, spinal, or combination), use of periprocedural antibiotics, duration and scheme of antibiotic prophylaxis if used, events of sepsis, and events of other infectious complications (fever, UTI, prostatitis, epididymo-orchitis, pyelonephritis, and unspecified infection). The primary outcomes of interest were septic and overall (septic plus nonseptic) infectious complications within 30 d after biopsy.

2.4. Statistical analysis

The two study groups of interest were patients who underwent transperineal prostate biopsy (1) with and (2) without prophylactic periprocedural antibiotics. Measures of central tendency (mean or median) as reported in individual studies were summarized as the median and interquartile range (IQR) across included studies for the variables of age and number of biopsy cores. The total proportions of postbiopsy infections (septic, nonseptic, and overall) were tabulated for each group with pooled samples compared by two-sample tests of proportions. One-sided *p* values of <0.05 were considered statistically significant to assess whether infectious complications were higher in the group that did not receive prophylactic antibiotics.

A meta-analysis was conducted for the outcomes of septic, nonseptic, and overall infectious complications after biopsy using random-effect modeling. Freeman-Tukey dou-

ble arcsine transformation was applied to stabilize variances for binomial data [18]. A subgroup analysis was conducted by stratifying the number of biopsy cores. Analyses were conducted using STATA version 15.0 (2017; STATA Corp, College Station, TX, USA).

2.5. Risk of bias and strength of evidence assessment

Risk of bias was assessed based on AHRQ guidelines, which suggest evaluation of design, enrollment/exposure, and outcome assessment for noncomparative single-arm studies [16,18]. Three investigators independently rated the included studies considering three items: design (specifying details on prostate biopsy template and antibiotic use), consecutive enrollment, and objective measurement of outcome (sufficient follow-up and method of assessment). If all three items were rated favorably, the study was considered to be of high quality. If one item was unfavorable or unclear, the study was considered to be of moderate quality. If two or all three items were unfavorable or unclear, the study was considered to be of low quality. We graded the strength of evidence using the AHRQ EPC Methods Guide for Conducting Effectiveness and Comparative Effectiveness Reviews scheme [16].

3. Evidence synthesis

3.1. Study design

From 1628 citations screened, we identified a total of 106 unique studies describing 112 cohorts of patients eligible for a quantitative analysis. Six (5.7%) studies described mixed cohorts of patients contributing to both study groups. There were 47 (44.3%) retrospective cohort studies, 45 prospective (42.5%) studies, and 14 (13.2%) RCTs. No randomized trials were focused on comparing antibiotic prophylaxis with no antibiotic prophylaxis for transperineal prostate biopsy. Twelve studies (11.3%) were multicenter. In total, 37 805 men from 98 patient cohorts received antibiotic prophylaxis. An additional 4772 men from 14 cohorts did not receive antibiotic prophylaxis ([Fig. 1](#), [Table 1](#), and [Supplementary Table 1](#)).

3.2. Studies reporting transperineal prostate biopsies with the use of antibiotics

We found 39 retrospective studies, 46 prospective studies, and 13 RCTs where periprocedural antibiotics were administered [12–14,19–33,35–45,47–65,67,68,70–90,92–118]. The study sizes range from 16 to 3007 men. In 53 (54.1%) studies, fluoroquinolones were the antibiotics of choice, either alone or in combination with another antibiotic. The second most used antibiotic were aminoglycosides, which were used in 16 (16.3%) of the studies. The range of antibiotic coverage was from the day before biopsy to 7 d after the biopsy. The median patient age across studies was 66 (IQR: 63.8–68) yr, and the median number of biopsy cores taken was 24 (IQR: 16–32).

All 37 805 patients contributed to the outcome of sepsis, with 19 (0.05%) experiencing an event ([Supplementary Table 1](#)). A total of 29 880 men contributed to the outcomes

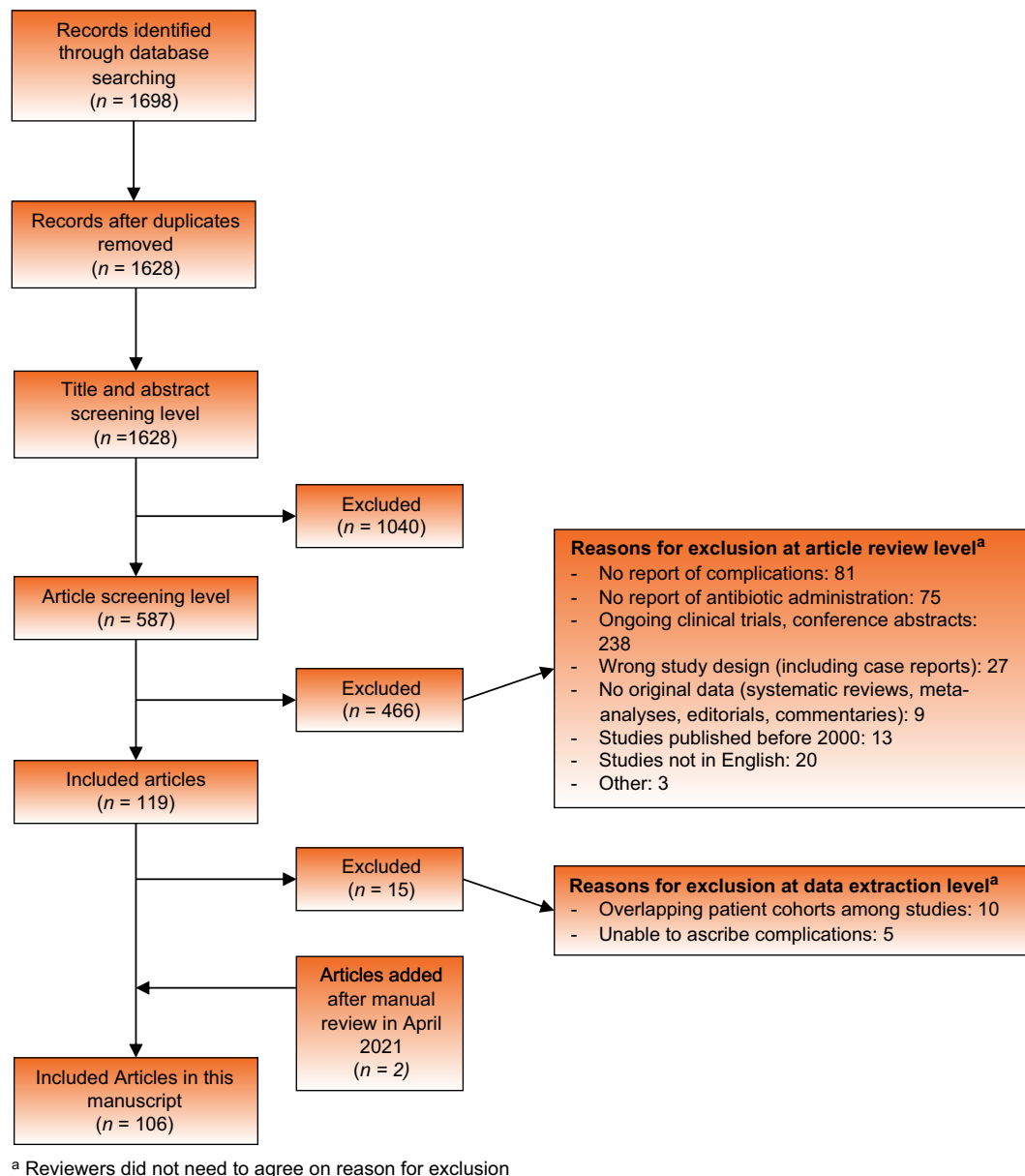


Fig. 1 – Summary of the literature search. ^aReviewers did not need to agree on reason for exclusion.

of nonseptic and overall infections, with 388 (1.13%) and 403 (1.35%) events for each of these outcomes, respectively.

3.3. Studies reporting transperineal prostate biopsies without the use of antibiotics

We found ten retrospective studies, three prospective studies, and one RCT where antibiotic prophylaxis was not administered [10–14,17,34,46,66,69,87,91,100,113]. The study cohorts included 43–2192 men. Five (36%) of these studies were performed in Europe, four (29%) in the USA, two (14%) in Asia, and one (7%) in Australia, and two (14%) were multinational studies. Across eight studies, 1703 (36%) biopsies were performed only under local anesthesia. The median patient age across studies was 67.3 (IQR: 66–68) yr, and the median number of biopsy cores taken was 18 (IQR: 12.6–22). All 4772 men contributed to the out-

comes of sepsis, nonseptic infection, and overall infections, with a total of four (0.08%), 54 (1.13%), and 58 (1.22%) events for each of these outcomes, respectively (Table 1).

3.4. Pooled comparison and meta-analysis

Overall, two-sample tests of proportions did not demonstrate the rate of septic infections to be significantly higher in the groups with and without antibiotic prophylaxis (0.05% vs 0.08%, $p = 0.2$). Additionally, the rate of overall infections was similar between the two groups (1.35% vs 1.22%, $p = 0.8$). A meta-analysis of proportions across studies led to negligible effect sizes for sepsis events in either group (0.00 per 1000; Fig. 2 and Supplementary Figure 3). For men who received antibiotic prophylaxis, meta-analysis effect sizes for nonseptic and overall infections were 5.65 and 6.32 per 1000, respectively. In the group that

Table 1 – Summary of data for studies with men undergoing transperineal prostate biopsy without prophylactic antibiotics

Study name (year)	Country	Sample size (n)	Type of study	Age (yr)	Mean or median number of biopsy cores (n)	Anesthesia	Sepsis (n)	Nonseptic infections (n)	All infections (n)
Meyer et al (2018) [66]	USA	43	Retrospective cohort	Median 62 (range 44–73)	12.6	Local only	0	0	0
Ristau et al (2018) [87] ^a	USA	400	Retrospective cohort	Median 68 (IQR 61–74)	16	Local and sedation	0	0	0
Gorin et al (2020) [11]	USA	94	Prospective cohort	Median 68.8 (range 52–86.4)	12	Local only or sedation only	0	0	0
Wetterauer et al (2020) [113] ^a	Switzerland	177	Retrospective cohort	Median 66 (range 49–86)	13	Local only	0	0	0
Szabo (2021) [100] ^a	USA	212	Retrospective cohort	Median 63 (range 29–93)	20	Local only	0	0	0
John et al (2021) [13] ^a	UK	164	Prospective cohort	Median 71 (IQR 67–75)	23	Local only	0	0	0
Lopez et al (2021) [14] ^a	UK, New Zealand, Hong Kong	175	Prospective cohort	Median 68 (IQR 62–72)	24	Local only	0	0	0
Miller et al (2005) [69]	Australia	81	Retrospective cohort	Mean 69.5 (95% CI 68.1–70.9)	18	Local only	1	0	1
Dimmen et al (2012) [10]	Norway	69	Retrospective cohort	Median 64.5 (range 50–78)	18.4	Local and sedation	1	1	2
Jacewicz et al (2020) [12] ^a	Multinational	230	Retrospective cohort	Mean 67 (95% CI 66–68)	NR	Local only	1	1	2
Sigle et al (2021) [91]	Germany	184	Retrospective cohort	Median 66.9 (IQR 61.8–72.0)	41	General	0	2	2
Gunzel et al (2021) [17]	Germany	621	Retrospective cohort	Median 68 (IQR 62–74)	10	Local only	1	3	4
Huang et al (2019) [46]	Taiwan	130	RCT	Mean 66.6 (SD 8.81)	10	General or local only	0	6	6
Ding et al (2021) [34]	China	2192	Retrospective cohort	Mean 67.63 (SD 7.11)	22	NR	0	41	41

CI = confidence interval; IQR = interquartile range; NR = not recorded; RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation.
^a Studies with cohorts of men undergoing transperineal prostate biopsy with and without prophylactic antibiotics.

did not receive antibiotics, these figures were 3.26 and 4.66 per 1000, respectively (Supplementary Fig. 1, 2, 4, and 5).

3.5. Subgroup analysis by number of biopsy cores

Given the higher number of biopsy cores taken among studies using antibiotic prophylaxis (median of 24 vs 18, $p = 0.01$), studies were stratified by the number of biopsy cores. We identified 42 (39.6%) studies reporting a mean or median of <25 cores (“low” group; median 18 [IQR: 14–21.2]) and 33 studies with ≥ 25 cores (“high” group; median 36 [IQR: 30–54]). The rate of sepsis was similar between the low and high groups (0.07% vs 0.09%, $p = 0.3$), but a high number of biopsy cores was associated with an increased risk of overall infections (2.64% vs 0.55%, $p < 0.01$). When comparing the antibiotic and no antibiotic groups within the low biopsy core stratum, rates of sepsis were comparable (12/16 081 [0.07%] vs 4/4772 [0.08%], $p = 0.4$), whereas the rate of overall infections was higher in the no prophylaxis group (67/12 140 [0.55%] vs 58/4772 [1.22%], $p < 0.01$; Table 1).

3.6. Risk of bias assessment

Across the 106 unique studies that were evaluated, 31 (29.2%), 41 (38.7%), and 34 (32.1%) were identified as having a low, moderate, and high risk of bias, respectively (Fig. 3). The strength of evidence was rated to be moderate due to medium study limitations, direct outcome measurement,

consistent but imprecise event rates, and an undetected reporting bias.

3.7. Discussion

In this meta-analysis, which included over 42 000 men across 106 unique studies, we found no significant differences in septic, nonseptic, and overall infectious complications after transperineal prostate biopsy in the presence or absence of periprocedural antibiotic prophylaxis. This trend held with respect to sepsis and after accounting for difference in biopsy core numbers between groups; however, we observed a higher risk of overall infections in the no antibiotic prophylaxis group. Although statistically significant, the absolute difference in terms of overall infectious complications was <1%, which may be considered clinically insignificant by most clinicians considering that sepsis rates were maintained at <0.1%.

The similar rates of sepsis with and without antibiotics identified in this review suggest that antibiotics may have minimal impact on the prevention of serious infectious complications after transperineal biopsy. In light of this finding, we feel that consideration should be given to performing this biopsy procedure without antibiotic prophylaxis. This potentially stands to benefit antibiotic stewardship, as bacterial resistance to fluoroquinolones, the most commonly used antibiotic for transrectal biopsy prophylaxis, has risen steadily in recent

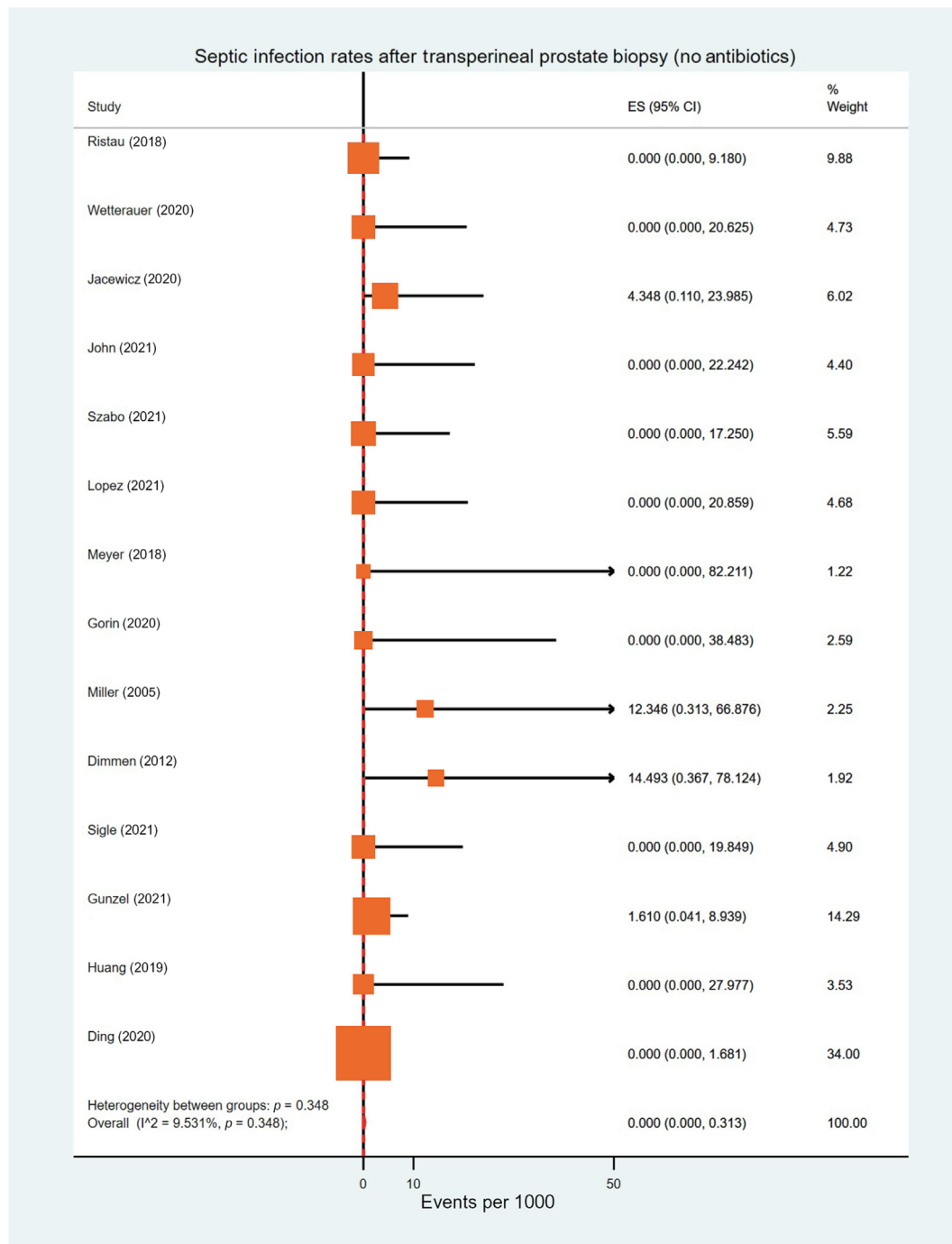


Fig. 2 – A meta-analysis for the proportion of men who underwent transperineal prostate biopsy without receiving periprocedural prophylactic antibiotics and developed postprocedural sepsis ($I^2 = 9.5\%$, $p = 0.348$). CI = confidence interval; ES = effect size.

decades [3]. More specifically, Cohen et al [119] reported that one out of every four men on prostate cancer active surveillance now harbors rectal flora resistant to fluoroquinolones. By eliminating the use of prophylaxis for transperineal prostate biopsy, less selective pressure should be placed on bacteria to develop a mechanism for antibiotic resistance.

The exclusion of antibiotics when they are not beneficial is also cost effective. While the cost of commonly used antibiotics for prostate biopsy prophylaxis as well as rectal

swabs is relatively low, considering the number of prostate biopsies performed annually, it becomes a significant burden for healthcare systems [120,121]. Additionally, the omission of unnecessary antibiotics for patients undergoing a transperineal prostate biopsy can spare patients from potential adverse drug reactions such as nephrotoxicity from aminoglycosides and musculoskeletal complications from fluoroquinolones [122,123]. Transitioning from general to local anesthesia for transperineal biopsy will also impact costs, although we found that only 36% of cases were

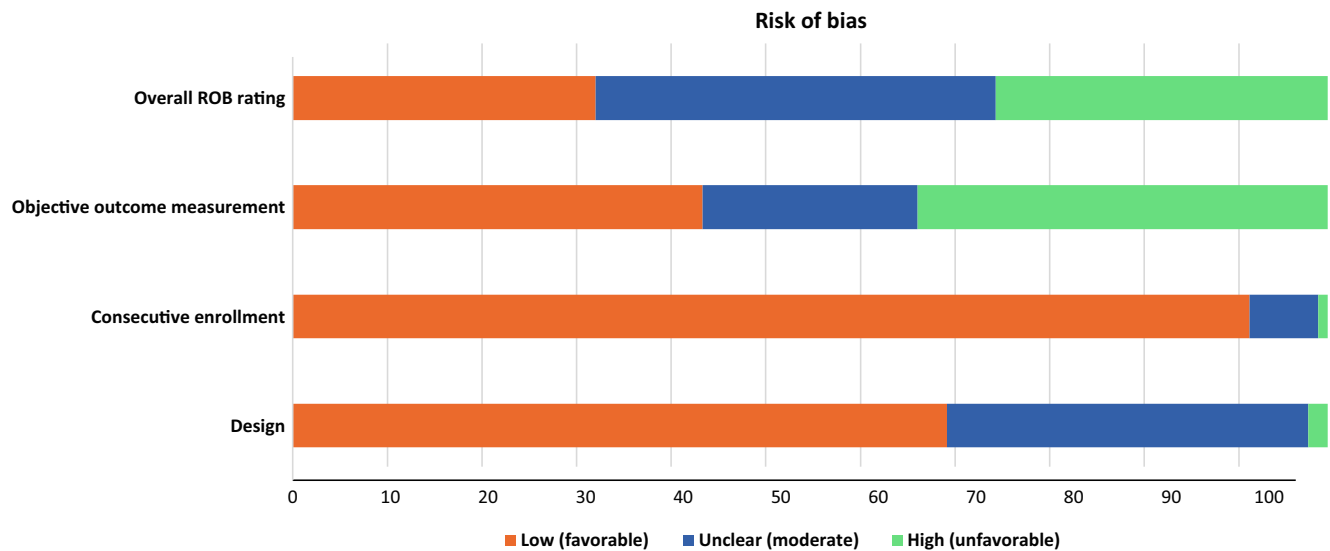


Fig. 3 – Risk of bias assessment and strength of evidence. ROB = risk of bias.

currently performed with local anesthesia in the no antibiotics groups.

There has been considerable discussion in the literature about the number of biopsy cores taken and its association with infectious complications. When the transrectal approach is performed, the number of cores has no significant relationship with postbiopsy infection rates [5,124,125]. However, for the transperineal approach, we showed that the number of cores directly correlated with infection rates, such that there were more nonseptic infection events in the high biopsy core strata. Nevertheless, the rate of sepsis remained <0.1% and was not affected by the quantity of core samples obtained. It is possible that prior studies were limited by sample size and low event rates.

3.8. Summary of key findings

There is a growing interest in the use of transperineal prostate biopsy among the urological community. Unlike with the transrectal approach, it is unclear whether the use of periprocedural prophylactic antibiotics is warranted when performing transperineal prostate biopsy. Our meta-analysis of 106 different studies indicated that the rate of infectious complications for transperineal biopsy with and without antibiotics is around 1 with a <0.1% risk of sepsis. No statistically significant difference was found in the rate of septic infections between the two cohorts, indicating that there is likely limited benefit to providing patients with periprocedural antibiotics.

3.9. Limitations

This study is not without limitations. Most noteworthy is the fact that the majority of studies included in our analysis were retrospective and/or single arm in design, without any direct comparison between the two groups of interest. A second related limitation is the fact that studies of mixed methodological design were included in the analysis. This

may have introduced a bias, as it is likely that data derived from RCTs and prospective studies had more intensive and reliable follow-up than data derived from retrospective reports. Given the greater proportion of patient data derived from studies of lower methodological quality in the no antibiotics group, it is certainly possible that the equivalence in outcomes was an artifact of this bias. It is reassuring, however, that the rate of infectious complications was overall low across studies regardless of methodological design, and therefore it is unlikely that this factor confounded our analysis. One final limitation is that our analysis did not take into account potential differences in patient-level data such as medical comorbidities, prior exposure to a transrectal biopsy, or number of prior prostate biopsies, all factors that can contribute to postprocedural infections [126,127]. For sepsis events, the susceptibility profile of the offending organism was not reported consistently. Again, the overall number of events in this study was low, and so it is unlikely that the knowledge of these factors would have impacted the results significantly.

4. Conclusions

In a meta-analysis with data from over 42 000 patients comparing the rate of infectious complications following transperineal prostate biopsy with and without periprocedural prophylactic antibiotics, we found no statistically or clinically significant differences in the rates of sepsis or overall infections between groups. In the low (<25) biopsy core stratum, there remained no significant difference in the rate of sepsis and a <1% absolute risk reduction for overall infections with prophylactic antibiotics. Given the low rate of infections, omission of periprocedural antibiotics stands to benefit antibiotic stewardship and avoidance of potential drug reactions. Clinical trials are deemed necessary to further validate our findings.

Author contributions: Spyridon P. Basourakos had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Study concept and design: Basourakos, Alshak, Lewicki, DeRosa, Hu, Gorin.

Acquisition of data: Basourakos, Alshak, Lewicki, Cheng, Tzeng, DeRosa.

Analysis and interpretation of data: Basourakos, Alshak, Lewicki, Cheng, Tzeng, Allaway, Ross, Schaeffer, Patel, Hu, Gorin.

Drafting of the manuscript: Basourakos, Cheng, Tzeng, Patel, Gorin.

Critical revision of the manuscript for important intellectual content: Basourakos, Allaway, Ross, Schaeffer, Patel, Hu, Gorin.

Statistical analysis: Patel.

Obtaining funding: Hu, Gorin.

Administrative, technical, or material support: Hu, Gorin.

Supervision: Hu, Gorin.

Other: None.

Financial disclosures: Spyridon P. Basourakos certifies that all conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject matter or materials discussed in the manuscript (eg, employment/affiliation, grants or funding, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, royalties, or patents filed, received, or pending), are the following: Mathew J. Allaway is the founder and co-owner of Perineologic. Michael A. Gorin is a paid consultant to BK Medical ApS, KOELIS, Inc., and Perineologic.

Funding/Support and role of the sponsor: Jim C. Hu receives research support from the Frederick J. and Theresa Dow Wallace Fund of the New York Community Trust. Jim C. Hu also receives salary support from NIH R01 CA241758, PCORI CER-2019C1-15682, and CER-2019C2-17372. The remaining authors report no further disclosures related to this work.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.euros.2022.01.001>.

References

- [1] Johansen TEB, Zahl PH, Baco E, et al. Antibiotic resistance, hospitalizations, and mortality related to prostate biopsy: first report from the Norwegian Patient Registry. *World J Urol* 2020;38:17–26.
- [2] Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017;71:353–65.
- [3] Liss MA, Ehdaie B, Loeb S, et al. An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol* 2017;198:329–34.
- [4] Pradere B, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, et al. Nonantibiotic strategies for the prevention of infectious complications following prostate biopsy: a systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2021;205:653–63.
- [5] Bennett HY, Roberts MJ, Doi SA, Gardiner RA. The global burden of major infectious complications following prostate biopsy. *Epidemiol Infect* 2016;144:1784–91.
- [6] Pilatz A, Veeratterapillay R, Dimitropoulos K, et al. European Association of Urology position paper on the prevention of infectious complications following prostate biopsy. *Eur Urol* 2021;79:11–5.
- [7] Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2021;79:243–62.
- [8] Grummet J, Gorin MA, Popert R, et al. “TREXIT 2020”: why the time to abandon transrectal prostate biopsy starts now. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23:62–5.
- [9] Grummet JP, Mottet N, Gorin MA. TREXIT is now: should we abandon the transrectal route for prostate biopsy? Yes. *Eur Urol Open Sci* 2021;31:14–6.
- [10] Dimmen M, Vlatkovic L, Hole KH, Nesland JM, Brennhovd B, Axcrona K. Transperineal prostate biopsy detects significant cancer in patients with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels and previous negative transrectal biopsies. *BJU Int* 2012;110:E69–75.
- [11] Gorin MA, Meyer AR, Zimmerman M, et al. Transperineal prostate biopsy with cognitive magnetic resonance imaging/biplanar ultrasound fusion: description of technique and early results. *World J Urol* 2020;38:1943–9.
- [12] Jacewicz M, Gunzel K, Rud E, et al. Multicenter transperineal MRI-TRUS fusion guided outpatient clinic prostate biopsies under local anesthesia. *Urol Oncol* 2021;39, 432 e1–7.
- [13] John JB, MacCormick A, MacDonagh R, Speakman MJ, Vennam R, Burns-Cox N. Complications following local anaesthetic transperineal prostate biopsies without antibiotic prophylaxis: an institution's experience. *J Clin Urol*. In press. <https://doi.org/10.1177/2051415820987661>.
- [14] Lopez JF, Campbell A, Omer A, et al. Local anaesthetic transperineal (LATP) prostate biopsy using a probe-mounted transperineal access system: a multicentre prospective outcome analysis. *BJU Int* 2021;128:311–8.
- [15] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- [16] AHRQ. Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews. AHRQ Publication No. 10(14)-EHC063-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.
- [17] Gunzel K, Magheli A, Baco E, et al. Infection rate and complications after 621 transperineal MRI-TRUS fusion biopsies in local anesthesia without standard antibiotic prophylaxis. *World J Urol* 2021;39:3861–6.
- [18] Patel HD, Gupta M, Cheaib JG, et al. Testis-sparing surgery and scrotal violation for testicular masses suspicious for malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol* 2020;38:344–53.
- [19] Asano T, Kobayashi S, Yano M, Otsuka Y, Kitahara S. Continued administration of antithrombotic agents during transperineal prostate biopsy. *Int Braz J Urol* 2015;41:116–23.
- [20] Baba K, Sekine Y, Miyazawa Y, et al. Assessment of antimicrobial prophylaxis in transperineal prostate biopsy: a single-center retrospective study of 485 cases. *J Infect Chemother* 2018;24:637–40.
- [21] Babaei Jandaghi A, Habibzadeh H, Falahatkar S, Heidarzadeh A, Pourghorban R. Transperineal prostate core needle biopsy: a comparison of coaxial versus noncoaxial method in a randomised trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2016;39:1736–42.
- [22] Bass EJ, Donaldson IA, Freeman A, et al. Magnetic resonance imaging targeted transperineal prostate biopsy: a local anaesthetic approach. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:311–7.
- [23] Bhatt NR, Breen K, Haroon UM, Akram M, Flood HD, Giri SK. Patient experience after transperineal template prostate biopsy compared to prior transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Cent European J Urol* 2018;71:43–7.
- [24] Bigliocchi M, Marini M, Nofroni I, Perugia G, Shahabadi H, Ciccariello M. Prostate cancer detection rate of transrectal ultrasonography, digital rectal examination, and prostate-specific antigen: results of a five-year study of 6- versus 12-core transperineal prostate biopsy. *Minerva Urol Nefrol* 2007;59, 395–402; 403–6.
- [25] Bittner N, Merrick GS, Bennett A, et al. Diagnostic performance of initial transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate gland. *Am J Clin Oncol* 2015;38:300–3.
- [26] Bittner N, Merrick GS, Butler WM, Bennett A, Galbreath RW. Incidence and pathological features of prostate cancer detected on transperineal template guided mapping biopsy after negative transrectal ultrasound guided biopsy. *J Urol* 2013;190:509–14.

- [27] Bott SR, Henderson A, Halls JE, Montgomery BS, Laing R, Langley SE. Extensive transperineal template biopsies of prostate: modified technique and results. *Urology* 2006;68:1037–41.
- [28] Cerruto MA, Vianello F, D'Elia C, Artibani W, Novella G. Transrectal versus transperineal 14-core prostate biopsy in detection of prostate cancer: a comparative evaluation at the same institution. *Arch Ital Urol Androl* 2014;86:284–7.
- [29] Chiu PK, Lo KL, Teoh JY, et al. Sectoral cancer detection and tolerability of freehand transperineal prostate biopsy under local anaesthesia. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24:431–8.
- [30] Cronin T, Neill L, Nelson J, Stewart R, Sangster P, Khoubehi B. Complications of transperineal template-guided prostate biopsy: a single centre experience in 109 cases. *Surg Pract* 2017;21:103–6.
- [31] Danforth TL, Chevli KK, Baumann L, Duff M. Low incidence of prostate cancer identified in the transition and anterior zones with transperineal biopsy. *Res Rep Urol* 2012;4:71–6.
- [32] Demura T, Hioka T, Furuno T, et al. Differences in tumor core distribution between palpable and nonpalpable prostate tumors in patients diagnosed using extensive transperineal ultrasound-guided template prostate biopsy. *Cancer* 2005;103:1826–32.
- [33] DiBianco JM, Mullins JK, Allaway M. Ultrasound guided, freehand transperineal prostate biopsy: an alternative to the transrectal approach. *Urol Pract* 2016;3:134–40.
- [34] Ding XF, Luan Y, Lu SM, et al. Risk factors for infection complications after transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy. *World J Urol* 2021;39:2463–7.
- [35] Ekwueme K, Simpson H, Zakhour H, Parr NJ. Transperineal template-guided saturation biopsy using a modified technique: outcome of 270 cases requiring repeat prostate biopsy. *BJU Int* 2013;111:E365–73.
- [36] Eldred-Evans D, Kasivisvanathan V, Khan F, et al. The use of transperineal sector biopsy as a first-line biopsy strategy: a multi-institutional analysis of clinical outcomes and complications. *Urol J* 2016;13:2849–55.
- [37] Emiliozzi P, Longhi S, Scarpone P, Pansadoro A, DePaula F, Pansadoro V. The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen. *J Urol* 2001;166:845–50.
- [38] Emiliozzi P, Scarpone P, DePaula F, et al. The incidence of prostate cancer in men with prostate specific antigen greater than 4.0 ng/ml: a randomized study of 6 versus 12 core transperineal prostate biopsy. *J Urol* 2004;171:197–9.
- [39] Furuno T, Demura T, Kaneta T, et al. Difference of cancer core distribution between first and repeat biopsy: In patients diagnosed by extensive transperineal ultrasound guided template prostate biopsy. *Prostate* 2004;58:76–81.
- [40] Garcia Bennett J, Vilanova JC, Guma Padro J, Parada D, Conejero A. Evaluation of MR imaging-targeted biopsies of the prostate in biopsy-naïve patients. A single centre study. *Diagn Interv Imaging* 2017;98:677–84.
- [41] Gershman B, Zietman AL, Feldman AS, McDougal WS. Transperineal template-guided prostate biopsy for patients with persistently elevated PSA and multiple prior negative biopsies. *Urol Oncol* 2013;31:1093–7.
- [42] Guo G, Xu Y, Zhang X. TRUS-guided transperineal prostate 12+X core biopsy with template for the diagnosis of prostate cancer. *Oncol Lett* 2017;13:4863–7.
- [43] Guo LH, Wu R, Xu HX, et al. Comparison between ultrasound guided transperineal and transrectal prostate biopsy: a prospective, randomized, and controlled trial. *Sci Rep* 2015;5:16089.
- [44] Hadaschik BA, Kuru TH, Tulea C, et al. A novel stereotactic prostate biopsy system integrating pre-interventional magnetic resonance imaging and live ultrasound fusion. *J Urol* 2011;186:2214–20.
- [45] Hara R, Jo Y, Fujii T, et al. Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology* 2008;71:191–5.
- [46] Huang GL, Kang CH, Lee WC, Chiang PH. Comparisons of cancer detection rate and complications between transrectal and transperineal prostate biopsy approaches—a single center preliminary study. *BMC Urol* 2019;19:101.
- [47] Huang H, Wang W, Lin T, et al. Comparison of the complications of traditional 12 cores transrectal prostate biopsy with image fusion guided transperineal prostate biopsy. *BMC Urol* 2016;16:68.
- [48] Huang S, Reeves F, Preece J, Satasivam P, Royce P, Grummet JP. Significant impact of transperineal template biopsy of the prostate at a single tertiary institution. *Urol Ann* 2015;7:428–32.
- [49] Igel TC, Knight MK, Young PR, et al. Systematic transperineal ultrasound guided template biopsy of the prostate in patients at high risk. *J Urol* 2001;165:1575–9.
- [50] Iremashvili VV, Chepurov AK, Kobaladze KM, Gamidov SI. Periprostatic local anesthesia with pudendal block for transperineal ultrasound-guided prostate biopsy: a randomized trial. *Urology* 2010;75:1023–7.
- [51] Klatte T, Swietek N, Schatzl G, Waldert M. Transperineal template-guided biopsy for diagnosis of prostate cancer in patients with at least two prior negative biopsies. *Wien Klin Wochenschr* 2013;125:669–73.
- [52] Kum F, Elhage O, Maliyil J, et al. Initial outcomes of local anaesthetic freehand transperineal prostate biopsies in the outpatient setting. *BJU Int* 2020;125:244–52.
- [53] Kum F, Jones A, Nigam R. Factors influencing urinary retention after transperineal template biopsy of the prostate: outcomes from a regional cancer centre. *World J Urol* 2019;37:337–42.
- [54] Kuru TH, Roethke MC, Seidenader J, et al. Critical evaluation of magnetic resonance imaging targeted, transrectal ultrasound guided transperineal fusion biopsy for detection of prostate cancer. *J Urol* 2013;190:1380–6.
- [55] Li H, Yan W, Zhou Y, Ji Z, Chen J. Transperineal ultrasound-guided saturation biopsies using 11-region template of prostate: report of 303 cases. *Urology* 2007;70:1157–61.
- [56] Lo KL, Chui KL, Leung CH, et al. Outcomes of transperineal and transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Hong Kong Med J* 2019;25:209–15.
- [57] Losa A, Gadda GM, Lazzeri M, et al. Complications and quality of life after template-assisted transperineal prostate biopsy in patients eligible for focal therapy. *Urology* 2013;81:1291–6.
- [58] Mabeesh NJ, Lidawi G, Chen J, German L, Matzkin H. High detection rate of significant prostate tumours in anterior zones using transperineal ultrasound-guided template saturation biopsy. *BJU Int* 2012;110:993–7.
- [59] Mai Z, Yan W, Zhou Y, et al. Transperineal template-guided prostate biopsy: 10 years of experience. *BJU Int* 2016;117:424–9.
- [60] Marra G, Zhuang J, Beltrami M, et al. Transperineal freehand multiparametric MRI fusion targeted biopsies under local anaesthesia for prostate cancer diagnosis: a multicentre prospective study of 1014 cases. *BJU Int* 2021;127:122–30.
- [61] Martorana E, Micali S, Ghaith A, et al. Advantages of single-puncture transperineal saturation biopsy of prostate: analysis of outcomes in 125 patients using our scheme. *Int Urol Nephrol* 2015;47:735–41.
- [62] Mehmood K, Mubarak M, Dhar M, Rafi M, Kinsella J. Transperineal template-guided prostate saturation biopsies in men with suspicion of prostate cancer: a pilot study from Pakistan. *Malays J Pathol* 2017;39:285–8.
- [63] Merrick GS, Galbreath RW, Bennett A, Butler WM, Amamovich E. Incidence, grade and distribution of prostate cancer following transperineal template-guided mapping biopsy in patients with atypical small acinar proliferation. *World J Urol* 2017;35:1009–13.
- [64] Merrick GS, Irvin S, Fiano R, Anderson R, Butler WM, Adamovich E. Pathology and quality of life outcomes following office-based transperineal prostate biopsy. *Urology* 2016;94:24–8.
- [65] Merrick GS, Tennant A, Fiano R, et al. Active surveillance outcomes in prostate cancer patients: the use of transperineal template-guided mapping biopsy for patient selection. *World J Urol* 2020;38:361–9.
- [66] Meyer AR, Joice GA, Schwen ZR, Partin AW, Allaf ME, Gorin MA. Initial experience performing in-office ultrasound-guided transperineal prostate biopsy under local anesthesia using the PrecisionPoint transperineal access system. *Urology* 2018;115:8–13.
- [67] Miah S, Eldred-Evans D, Simmons LAM, et al. Patient reported outcome measures for transperineal template prostate mapping biopsies in the PICTURE study. *J Urol* 2018;200:1235–40.
- [68] Miah S, Servian P, Patel A, et al. A prospective analysis of robotic targeted MRI-US fusion prostate biopsy using the centroid targeting approach. *J Robot Surg* 2020;14:69–74.
- [69] Miller J, Perumalla C, Heap G. Complications of transrectal versus transperineal prostate biopsy. *ANZ J Surg* 2005;75:48–50.

- [70] Mischinger J, Kaufmann S, Russo GI, et al. Targeted vs systematic robot-assisted transperineal magnetic resonance imaging-transrectal ultrasonography fusion prostate biopsy. *BJU Int* 2018;121:791–8.
- [71] Muthuvele D, Telford R, Viney R, Patel P. The detection and upgrade rates of prostate adenocarcinoma following transperineal template-guided prostate biopsy—a tertiary referral centre experience. *Cent European J Urol* 2016;69:42–7.
- [72] Nakai Y, Tanaka N, Anai S, et al. Transperineal template-guided saturation biopsy aimed at sampling one core for each milliliter of prostate volume: 103 cases requiring repeat prostate biopsy. *BMC Urol* 2017;17:28.
- [73] Namekawa T, Fukasawa S, Komaru A, et al. Prospective evaluation of the safety of transrectal ultrasound-guided transperineal prostate biopsy based on adverse events. *Int J Clin Oncol* 2015;20:1185–91.
- [74] Novella G, Ficarra V, Galfano A, et al. Pain assessment after original transperineal prostate biopsy using a coaxial needle. *Urology* 2003;62:689–92.
- [75] Pal RP, Elmussareh M, Chanawani M, Khan MA. The role of a standardized 36 core template-assisted transperineal prostate biopsy technique in patients with previously negative transrectal ultrasonography-guided prostate biopsies. *BJU Int* 2012;109:367–71.
- [76] Patel MI, Mutter S, Vladica P, Gillatt D. Robotic-assisted magnetic resonance imaging ultrasound fusion results in higher significant cancer detection compared to cognitive prostate targeting in biopsy naïve men. *Transl Androl Urol* 2020;9:601–8.
- [77] Pepdjonovic L, Tan GH, Huang S, et al. Zero hospital admissions for infection after 577 transperineal prostate biopsies using single-dose cephazolin prophylaxis. *World J Urol* 2017;35:1199–203.
- [78] Pepe P, Aragona F. Prostate biopsy: results and advantages of the transperineal approach—twenty-year experience of a single center. *World J Urol* 2014;32:373–7.
- [79] Pepe P, Cimino S, Garufi A, et al. Detection rate for significant cancer at confirmatory biopsy in men enrolled in Active Surveillance protocol: 20 cores vs 30 cores vs MRI/TRUS fusion prostate biopsy. *Arch Ital Urol Androl* 2016;88:300–3.
- [80] Pepe P, Cimino S, Garufi A, et al. Confirmatory biopsy of men under active surveillance: extended versus saturation versus multiparametric magnetic resonance imaging/transrectal ultrasound fusion prostate biopsy. *Scand J Urol* 2017;51:260–3.
- [81] Pepe P, Garufi A, Priolo GD, Galia A, Fraggetta F, Pennisi M. Is it time to perform only magnetic resonance imaging targeted cores? Our experience with 1,032 men who underwent prostate biopsy. *J Urol* 2018;200:774–8.
- [82] Pepe P, Garufi A, Priolo GD, Pennisi M. Multiparametric MRI/TRUS fusion prostate biopsy: advantages of a transperineal approach. *Anticancer Res* 2017;37:3291–4.
- [83] Pepe P, Pennisi M. Erectile dysfunction in 1050 men following extended (18 cores) vs saturation (28 cores) vs saturation plus MRI-targeted prostate biopsy (32 cores). *Int J Impot Res* 2016;28:1–3.
- [84] Pepe P, Pennisi M, Fraggetta F. Anterior prostate biopsy at initial and repeat evaluation: is it useful to detect significant prostate cancer? *Int Braz J Urol* 2015;41:844–8.
- [85] Pepe P, Pennisi M, Fraggetta F. How many cores should be obtained during saturation biopsy in the era of multiparametric magnetic resonance? Experience in 875 patients submitted to repeat prostate biopsy. *Urology* 2020;137:133–7.
- [86] Pinkstaff DM, Igel TC, Petrou SP, Broderick GA, Wehle MJ, Young PR. Systematic transperineal ultrasound-guided template biopsy of the prostate: three-year experience. *Urology* 2005;65:735–9.
- [87] Ristau BT, Allaway M, Cendo D, et al. Free-hand transperineal prostate biopsy provides acceptable cancer detection and minimizes risk of infection: evolving experience with a 10-sector template. *Urol Oncol* 2018;36, 528 e15–20.
- [88] Roberts MJ, Macdonald A, Ranasinghe S, et al. Transrectal versus transperineal prostate biopsy under intravenous anaesthesia: a clinical, microbiological and cost analysis of 2048 cases over 11 years at a tertiary institution. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2021;24:169–76.
- [89] Saito K, Washino S, Nakamura Y, et al. Transperineal ultrasound-guided prostate biopsy is safe even when patients are on combination antiplatelet and/or anticoagulation therapy. *BMC Urol* 2017;17:53.
- [90] Salagierski M, Kania P, Wiercholowski W, Pozniak-Balicka R. The role of a template-assisted cognitive transperineal prostate biopsy technique in patients with benign transrectal prostate biopsies: a preliminary experience. *Cent European J Urol* 2019;72:15–8.
- [91] Sigle A, Suarez-Ibarrola R, Pudimat M, et al. Safety and side effects of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. *Urol Oncol* 2021;39, 782.e1–5.
- [92] Simmons LAM, Kanthabalan A, Arya M, et al. Prostate Imaging Compared to Transperineal Ultrasound-guided biopsy for significant prostate cancer Risk Evaluation (PICTURE): a prospective cohort validating study assessing Prostate HistoScanning. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019;22:261–7.
- [93] Singh PB, Anale C, Dalton E, et al. Prostate cancer tumour features on template prostate-mapping biopsies: implications for focal therapy. *Eur Urol* 2014;66:12–9.
- [94] Sivaraman A, Sanchez-Salas R, Ahmed HU, et al. Clinical utility of transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate after negative magnetic resonance imaging-guided transrectal biopsy. *Urol Oncol* 2015;33, 329 e7–11.
- [95] Smith JB, Popert R, Nuttall MC, Vyas L, Kinsella J, Cahill D. Transperineal sector prostate biopsies: a local anesthetic outpatient technique. *Urology* 2014;83:1344–9.
- [96] Song W, Kang M, Jeong BC, et al. The clinical utility of transperineal template-guided saturation prostate biopsy for risk stratification after transrectal ultrasound-guided biopsy. *Investig Clin Urol* 2019;60:454–62.
- [97] Stefanova V, Buckley R, Flax S, et al. Transperineal prostate biopsies using local anesthesia: experience with 1,287 patients. prostate cancer detection rate, complications and patient tolerability. *J Urol* 2019;201:1121–6.
- [98] Suzuki M, Kawakami S, Asano T, et al. Safety of transperineal 14-core systematic prostate biopsy in diabetic men. *Int J Urol* 2009;16:930–5.
- [99] Symons JL, Huo A, Yuen CL, et al. Outcomes of transperineal template-guided prostate biopsy in 409 patients. *BJU Int* 2013;112:585–93.
- [100] Szabo RJ. Free-hand transperineal prostate biopsy under local anesthesia in the office without antibiotic prophylaxis: experience with 304 cases. *J Endourol* 2021;35:518–24.
- [101] Taira AV, Merrick GS, Bennett A, et al. Transperineal template-guided mapping biopsy as a staging procedure to select patients best suited for active surveillance. *Am J Clin Oncol* 2013;36:116–20.
- [102] Taira AV, Merrick GS, Galbreath RW, et al. Performance of transperineal template-guided mapping biopsy in detecting prostate cancer in the initial and repeat biopsy setting. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2010;13:71–7.
- [103] Takenaka A, Hara R, Ishimura T, et al. A prospective randomized comparison of diagnostic efficacy between transperineal and transrectal 12-core prostate biopsy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008;11:134–8.
- [104] Thurtell D, Starling L, Leonard K, Stone T, Gnanapragasam VJ. Improving the safety and tolerability of local anaesthetic outpatient transperineal prostate biopsies: a pilot study of the CAMbridge PROstate Biopsy (CAMPROBE) method. *J Clin Urol* 2018;11:192–9.
- [105] Togo Y, Kubo T, Taoka R, et al. Occurrence of infection following prostate biopsy procedures in Japan: Japanese Research Group for Urinary Tract Infection (JRGU)—a multi-center retrospective study. *J Infect Chemother* 2014;20:232–7.
- [106] Tsivian M, Abern MR, Qi P, Polascik TJ. Short-term functional outcomes and complications associated with transperineal template prostate mapping biopsy. *Urology* 2013;82:166–70.
- [107] Voss J, Pal R, Ahmed S, Hannah M, Jaulim A, Walton T. Utility of early transperineal template-guided prostate biopsy for risk stratification in men undergoing active surveillance for prostate cancer. *BJU Int* 2018;121:863–70.
- [108] Vyas L, Acher P, Kinsella J, et al. Indications, results and safety profile of transperineal sector biopsies (TPSB) of the prostate: a single centre experience of 634 cases. *BJU Int* 2014;114:32–7.
- [109] Wadhwa K, Carmona-Echeverria L, Kuru T, et al. Transperineal prostate biopsies for diagnosis of prostate cancer are well tolerated: a prospective study using patient-reported outcome measures. *Asian J Androl* 2017;19:62–6.
- [110] Wajswol E, Winoker JS, Anastos H, et al. A cohort of transperineal electromagnetically tracked magnetic resonance imaging/

- ultrasonography fusion-guided biopsy: assessing the impact of inter-reader variability on cancer detection. *BJU Int* 2020;125:531–40.
- [111] Wang L, Wang X, Zhao W, et al. Surface-projection-based transperineal cognitive fusion targeted biopsy of the prostate: an original technique with a good cancer detection rate. *BMC Urol* 2019;19:107.
- [112] Wegelin O, Exterkate L, van der Leest M, et al. Complications and adverse events of three magnetic resonance imaging-based target biopsy techniques in the diagnosis of prostate cancer among men with prior negative biopsies: results from the FUTURE trial, a multicentre randomised controlled trial. *Eur Urol Oncol* 2019;2:617–24.
- [113] Wetterauer C, Shahin O, Federer-Gsponer JR, et al. Feasibility of freehand MRI/US cognitive fusion transperineal biopsy of the prostate in local anaesthesia as in-office procedure-experience with 400 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020;23:429–34.
- [114] Yamamoto S, Kin U, Nakamura K, et al. Transperineal ultrasound-guided 12-core systematic biopsy of the prostate for patients with a prostate-specific antigen level of 2.5–20 ng/ml in Japan. *Int J Clin Oncol* 2005;10:117–21.
- [115] Yang X, Lee AY, Law YM, et al. Stereotactic robot-assisted transperineal prostate biopsy under local anaesthesia and sedation: moving robotic biopsy from operating theatre to clinic. *J Robot Surg* 2020;14:767–72.
- [116] Yazici S, Kiziloz H, Bozaci AC, Baydar DE, Del Biondo D, Ozen H. Predictors of prostate cancer in ultrasound-guided transperineal saturation biopsy in Turkish men with multiple prior negative biopsies. *Urologia* 2016;83:71–6.
- [117] Young R, Norris B, Reeves F, Peters JS. A retrospective comparison of transrectal and transperineal prostate biopsies: experience of a single surgeon. *J Endourol* 2019;33:498–502.
- [118] Zhang F, Shao Q, Du Y, Tian Y. Evaluation of 24-core coaxial needle saturation biopsy of the prostate by the transperineal approach in detecting prostate cancer in patients without previous biopsy history: a single-center report. *J Cancer Res Ther* 2019;15:380–5.
- [119] Cohen JE, Landis P, Trock BJ, et al. Fluoroquinolone resistance in the rectal carriage of men in an active surveillance cohort: longitudinal analysis. *J Urol* 2015;193:552–6.
- [120] Cook I, Angel JB, Vera PL, Demos J, Preston D. Rectal swab testing before prostate biopsy: experience in a VA Medical Center urology practice. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2015;18:365–9.
- [121] Adibi M, Pearle MS, Lotan Y. Cost-effectiveness of standard vs intensive antibiotic regimens for transrectal ultrasonography (TRUS)-guided prostate biopsy prophylaxis. *BJU Int* 2012;110: E86–91.
- [122] Kuula LSM, Viljema KM, Backman JT, Blom M. Fluoroquinolone-related adverse events resulting in health service use and costs: a systematic review. *PLoS One* 2019;14:e0216029.
- [123] Block M, Blanchard DL. Aminoglycosides. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541105/>
- [124] Berger AP, Gozzi C, Steiner H, et al. Complication rate of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a comparison among 3 protocols with 6, 10 and 15 cores. *J Urol* 2004;171, 1478–80; discussion 1480–1.
- [125] Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013;63:521–7.
- [126] Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, et al. Prostate biopsy-related infection: a systematic review of risk factors, prevention strategies, and management approaches. *Urology* 2017;104:11–21.
- [127] Carignan A, Roussy JF, Lapointe V, Valiquette L, Sabbagh R, Pepin J. Increasing risk of infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsies: time to reassess antimicrobial prophylaxis? *Eur Urol* 2012;62:453–9.

Antibiotic prophylaxis versus no antibiotic prophylaxis in transperineal prostate biopsies (NORAPP): a randomised, open-label, non-inferiority trial



Maciej Jacewicz, Karsten Günzel, Erik Rud, Gunnar Sandbæk, Ahmed Magheli, Jonas Busch, Stefan Hinz, Eduard Baco

Summary

Background The benefit of antibiotic prophylaxis is uncertain when performing transperineal prostate biopsies. Judicious use of antibiotics is required as antimicrobial resistance increases worldwide. We aimed to assess whether antibiotic prophylaxis can be omitted when performing transperineal prostate biopsies under local anaesthesia as an outpatient procedure.

Methods In this randomised, open-label, non-inferiority trial, we aimed to enrol all patients with a suspicion of prostate cancer undergoing transperineal prostate biopsies at two hospitals in Norway and Germany. Patients with a high risk of infection or ongoing infection were excluded. Patients were randomised (1:1) to receive intramuscular (in Norway) or intravenous (in Germany) 1·5 g cefuroxime antibiotic prophylaxis or not. Follow-up assessments were done after 2 weeks and 2 months. The primary outcome was rate of sepsis or urinary tract infections requiring hospitalisation within 2 months. The secondary outcome was the rate of urinary tract infections not requiring hospitalisation. These outcomes were assessed in all eligible randomly allocated participants with a prespecified non-inferiority margin of 4%. Biopsies were performed using an MRI–transrectal ultrasound fusion transperineal technique under local anaesthesia. Patients with a positive MRI underwent 2–4 biopsies per target; in addition, 8–12 systematic biopsies were performed in biopsy naïve and MRI-negative patients. This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04146142.

Findings Between Nov 11, 2019, and Feb 23, 2021, 792 patients were referred for biopsy, of whom 555 (70%) were randomly allocated to treatment groups. 277 (50%) patients received antibiotic prophylaxis and 276 (50%) did not; two (<1%) patients were excluded after randomisation because of unknown allergy to study drug. Sepsis or urinary tract infections requiring hospitalisation occurred in no patients given antibiotic prophylaxis (0%, 95% CI 0 to 1·37) or not given antibiotic prophylaxis (0%, 0 to 1·37; difference 0% [95% CI –1·37 to 1·37]). Urinary tract infections not requiring hospitalisation occurred in one patient given antibiotic prophylaxis (0·36%, 95% CI 0·01 to 2·00) and three patients not given antibiotic prophylaxis (1·09%, 0·37 to 3·15; difference 0·73% [95% CI –1·08 to 2·81]). The number needed to treat with antibiotic prophylaxis to avoid one infection was 137.

Interpretation The non-inferiority margin of 4% was not exceeded, suggesting rates of infections were not higher in patients not receiving antibiotic prophylaxis before transperineal prostate biopsy than in those receiving it. Therefore, antibiotic prophylaxis might be omitted in this population.

Funding Oslo University Hospital, Oslo, Norway and Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin, Germany.

Copyright © 2022 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

About 2 million prostate biopsies are done in Europe and the USA each year.¹ The number is steadily rising due to the increasing use of prostate-specific antigen (PSA) testing, active surveillance, and focal therapy.^{2,3} The transrectal approach with antibiotic prophylaxis has been the gold standard for obtaining a histological diagnosis of cancer, but is associated with a 5–7% infection rate and sepsis rate of 0·3–9·4%.^{4–8} Infection rates are increasing,^{8,9} probably because of growing antibiotic resistance.^{1,10}

Transperineal prostate biopsies have similar cancer detection rates to transrectal biopsies,^{11,12} and can be done under local anaesthesia in an outpatient setting with lower infection rates than transrectal biopsies.¹² Recent studies of transperineal prostate biopsies with and

without antibiotic prophylaxis have shown infection rates of 0·0–1·1% and sepsis rates of 0·0–1·5%.^{9,12–18} A systematic review and meta-analysis of eight non-randomised studies did not show a significant effect of antibiotic prophylaxis on rates of infection, fever, sepsis or re-admission after transperineal prostate biopsy.¹⁷

The European Association of Urology guidelines currently advise antibiotic prophylaxis before transperineal prostate biopsy, but emphasise the need for a randomised control trial to validate this recommendation.¹⁹ The American Urological Association does not provide any recommendations regarding antibiotic prophylaxis in this setting.

We aimed to assess within a randomised trial whether antibiotic prophylaxis could be omitted without increasing

Lancet Infect Dis 2022

Published Online

July 12, 2022

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00419-4)

[S1473-3099\(22\)00419-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00419-4)

See Online/Comment

[https://doi.org/10.1016/](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00419-4)

[S1473-3099\(22\)00419-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00419-4)

Department of Urology

(M Jacewicz MD, E Baco PhD)

and Department of Radiology

(E Rud PhD, G Sandbæk PhD),

Oslo University Hospital, Oslo,

Norway; University of Oslo,

Oslo, Norway (M Jacewicz,

G Sandbæk, E Baco);

Department of Urology,

Vivantes Klinikum Am Urban,

Berlin, Germany (K Günzel MD,

Prof A Magheli MD,

Prof J Busch MD); Department

of Urology,

Universitätsklinikum

Magdeburg, Magdeburg,

Germany (S Hinz MD)

Correspondence to:

Dr Maciej Jacewicz, Department

of Urology, Oslo University

Hospital, 0586 Oslo, Norway

maciej.jacewicz@ous-hf.no

Research in context

Evidence before this study

Men with a suspicion of prostate cancer usually undergo prostate biopsies after antibiotic prophylaxis. The transrectal approach is still the most frequently used method, although transperineal prostate biopsies are known to cause fewer infections.

To identify publications relevant to this trial, we searched PubMed and Google Scholar with the following terms: prostate biopsies, transperineal prostate biopsies, transrectal prostate biopsies, infections, sepsis, adverse events, pain, local anaesthesia, urinary retention, hematospermia, and hematuria. We assessed original studies, reviews, and meta-analyses. The search was done from database inception to May 16, 2022, and included studies published in English describing infections after biopsy. Current guidelines provided by the European and American Associations of Urology were also assessed.

According to single-arm studies, the rate of infection after transrectal biopsies is 5–7% and rate of sepsis is 0.3–9.4%, while after transperineal prostate biopsy, the rate of infection is 0.0–1.1% and rate of sepsis is 0.0–1.5%. A review from 2013 reported negligible sepsis rates after transperineal prostate biopsies, but most of the studies were conducted with antibiotic prophylaxis, and only two small studies were done without such prophylaxis. A systematic review and meta-analysis from 2021 compared sepsis rates in studies with or without antibiotic prophylaxis and found no difference in infections. The European Association of Urology has emphasised the need for a randomised trial to assess the effect of antibiotic prophylaxis; in the meantime, they continue to

recommend such treatment before transperineal prostate biopsy. The American Association of Urology does not provide any recommendations concerning antibiotic prophylaxis before transperineal prostate biopsy.

Although transperineal prostate biopsies cause fewer infections than transrectal biopsies, the transrectal approach is currently the most widely used method, implying that the medical community accepts approximately 4% urosepsis even when using antibiotic prophylaxis. Therefore, we selected a 4% non-inferiority limit and conducted a randomised controlled trial to assess the difference in infections after transperineal prostate biopsies in patients randomly allocated to antibiotic prophylaxis or not.

Added value of this study

To our knowledge, our study is the first randomised controlled trial to evaluate whether antibiotic prophylaxis influences infection rates or not when performing transperineal prostate biopsies. The study revealed no evidence of increased infection rates in patients not receiving antibiotic prophylaxis.

Implications of all the available evidence

Excessive and inappropriate use of antibiotics is the most important cause of increasing antibiotic resistance. There is an enormous potential for reducing the administration of antibiotics because about 2 million patients undergo prostate biopsies in Europe and the USA each year. The low infection rate favours transperineal prostate biopsies without antibiotic prophylaxis as the preferred method over transrectal prostate biopsies, which require antibiotic prophylaxis.

the rate of sepsis or urinary tract infections when performing transperineal prostate biopsies under local anaesthesia as an outpatient procedure.

Methods

Study design and participants

In this randomised, open-label, non-inferiority trial, all patients referred for prostate biopsies according to European Guidelines¹⁹ at the Department of Urology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, and Vivantes Klinikum Am Urban, Berlin, Germany, were assessed for eligibility. In Oslo, the inclusion period was from Nov 11, 2019, to Feb 8, 2021. In Berlin, the inclusion period was from Nov 12, 2020, to Feb 23, 2021.

Inclusion criteria were elevated or increasing PSA, pathological digital rectal exploration, patients under active surveillance, suspicion of recurrence after external beam radiation treatment, or routine follow-up biopsy after high-intensity focused ultrasound treatment. Exclusion criteria were clinical suspicion of urinary tract infection together with a positive urine dipstick for leukocytes and nitrate, recurring or recent urinary tract infection (<1 month), indwelling urinary catheter, immunodeficiencies, high risk of infective endocarditis, or history of thromboembolic

disease. These patients were defined as high risk with regards to post-biopsy infections.

Patients unwilling to participate, or with an allergy to the study drug, were also excluded. Excluded patients and those not willing to participate received standard antibiotic prophylaxis.

The study was approved by the research committee at Oslo University Hospital, department of Urology, the Norwegian Regional Committees for Medical and Health Research Ethics (2019/1266), and the Ethics Committee of the Berlin Medical Association (Eth-27/20). All study participants received written study information and provided written consent before randomisation.

Randomisation and masking

Participants were randomly allocated (1:1) to receive antibiotic prophylaxis (control group) or no antibiotic prophylaxis (experimental group). Randomisation was done using the web-based tool WebCRF3 (Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway), which used block randomisation, including blocks of varying sizes and a random order of treatments for each block. None of these parameters were disclosed to the user. Randomisation was done by the study

urologists. Participants and investigators were not masked to group assignment.

Procedures

Participants in the control group received an intramuscular or intravenous dose of cefuroxime 1.5 g (Fresenius Kabi, Portugal or Hikma Pharmaceuticals, Portugal) about 30 min before the biopsy procedure.

All patients underwent prostatic MRI using 1.5 T or 3 T scanners before the biopsy. Interpretation and reporting was done according to the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS version 2)²⁰ and considered positive when the PI-RADS category was 3 or higher. The Koelis Trinity (Koelis, France) biopsy device was used for all biopsies: MRI and transrectal ultrasound were elastically fused, and MRI-suspected lesions were demarcated.

Pre-biopsy urine dipstick was analysed in all patients. Patients were placed on a surgical table with legs placed in stirrups to obtain a lithotomy position. The scrotum was elevated and fixed using a sterile drape (Evercare; OneMed, Finland). The perineum was shaved when necessary. The perineal skin was sterilised using swabs soaked in chlorhexidine 5 mg/mL (Klorhexidin; Fresenius Kabi, Norway) or octenidine dihydrochloride/phenoxethylol 0.1 g/2 g per 100 g (Octenisept; Schulke, Germany). Local anaesthesia of the skin, subcutaneous tissue, and periprostatic blockade was achieved using 40 mL lidocaine 1% blended with 4 mL of 8.4% sodium bicarbonate. NaHCO₃ was used to achieve a physiological pH of 7, thus reducing the discomfort of local anaesthesia.

Approximately 20 mL of local anaesthesia was injected into the perineal skin and subcutaneous tissue about 2 cm above the anus in a triangular pattern using a 23-gauge needle. A periprostatic block was achieved under transrectal ultrasound guidance using a 22-gauge Chiba needle that was 20 cm long (Argon; Athens, TX, USA) or BD Spinal Needle 22-gauge, 17.8 cm long (Becton; Dickinson and Company, NJ, USA). Approximately 20 mL of local anaesthetic was injected below the prostatic apex, bilaterally in the levator ani, and along the needle's path. 10 min was given for the optimal effect of local anaesthesia.¹⁴

Biopsies were performed with a freehand technique using a three-dimensional ultrasound probe fixed to a holding arm (Steady Pro; Koelis, France) and an 18-gauge, 19 mm notch length biopsy needle (HistoCore; BIP, Germany). All patients with a positive MRI underwent two to four biopsies per target. Systematic biopsies were done as an addition to target biopsies in biopsy naive patients and in all patients with a negative MRI. The number of systematic biopsies ranged from eight to 12, depending on prostate volume and the number of targeted biopsies when relevant. Cores were labelled separately and reported according to the International Society of Urothology (ISUP) grade groups 1 to 5.²¹ Clinically significant cancer was defined as ISUP grade 2

or higher. In Oslo, biopsies were performed by two consultant urologists and one urology resident. In Berlin, the procedure was performed by one consultant urologist. The biopsy time was approximately 20 min.

Outcomes

The primary outcome was the difference in the rate of urosepsis or urinary tract infections requiring hospitalisation up to 2 months after biopsy between patients randomised to antibiotic prophylaxis or not. In the endpoint section of the final protocol, the timing for the outcomes are erroneously listed as within 14 days (appendix p 12), whereas they should be 2 months in line with the protocol amendment in October, 2019. The secondary outcome was the difference in the rate of urinary tract infections not requiring hospitalisation by 2 months. Sepsis was defined using the qSOFA criteria,²² and urinary tract infection was defined as one or more of the following symptoms: frequency, urgency, dysuria, suprapubic discomfort, foul-smelling urine, scrotal pain, or fever following biopsy.²³ The need for hospitalisation was based on the clinical assessment of the on-call clinician.

In line with the updated protocol, a patient-reported questionnaire was completed 2 weeks and 2 months after the biopsy with regards to infection. In patients who suffered from infection, we collected clinical information, type of infection, treatment, and microbiological results. Information was collected both from the study institutions, but also from external hospitals and primary care physicians.

Cancer detection rates in the Norwegian arm have been previously reported in detail.¹¹ The secondary outcomes related to procedural and post-procedural pain, as specified in the protocol (appendix p 12), will be reported elsewhere.

See Online for appendix

Statistical analysis

We used a one-sided 4% non-inferiority limit with a binary outcome in two independent groups. After assuming 2% post-biopsy urosepsis in both groups, the trial required 516 patients to be enrolled to be 90% sure that the upper limit of a one-sided 97.5% confidence interval would exclude a difference in favour of antibiotic prophylaxis of more than 4%.

In other words, non-inferiority of the experimental treatment (ie, omission of antibiotic prophylaxis) would be shown if the rate of infections in patients not receiving antibiotic prophylaxis were shown to be no worse than 4% worse than patients treated with antibiotic prophylaxis.

Although sepsis is rare after transperineal prostate biopsies, the effect size of antibiotic prophylaxis is unknown in the absence of previous randomised controlled trials. Since transrectal biopsy with antibiotic prophylaxis is still the most widely used technique worldwide, we believe sepsis after transrectal biopsies is a relevant reference for choosing the non-inferiority

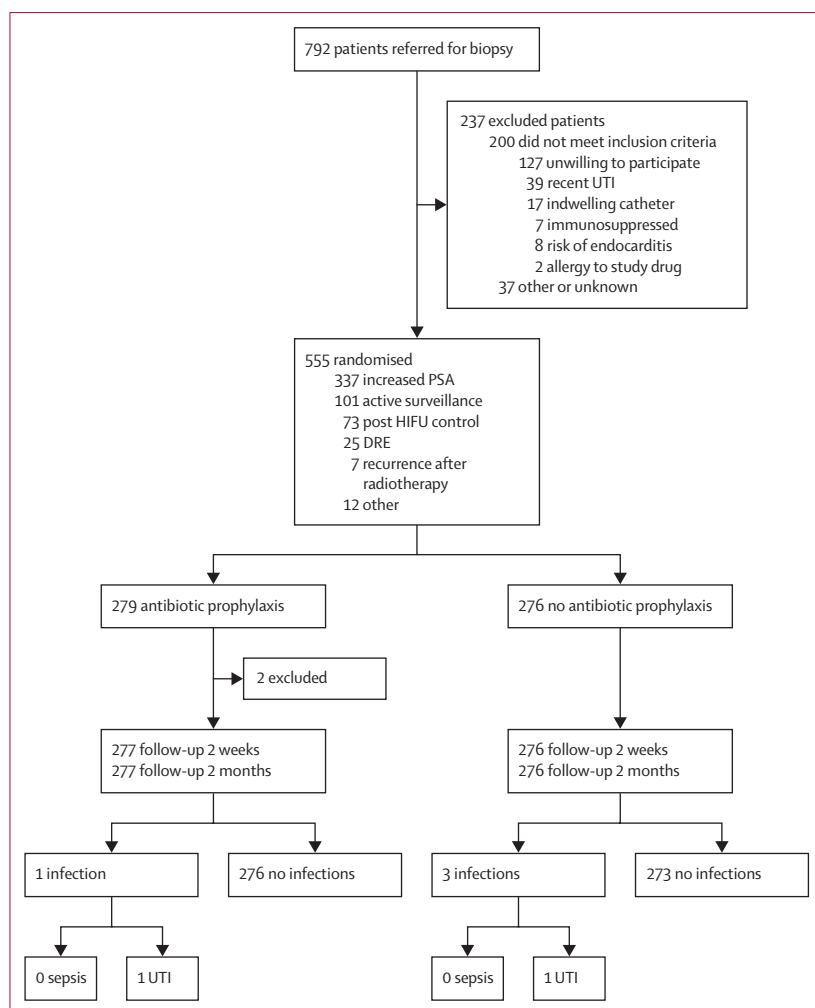


Figure: Trial profile

Other categories include accidental findings on CT, positive histological findings after surgery for benign prostate hypertrophy, patients with BRCA mutations, urologists discretion, or unknown reasons. UTI=urinary tract infection. PSA=prostate-specific antigen. HIFU=high-intensity focused ultrasound. DRE=digital rectal examination.

limit. In this way, we could assess the difference in infection rates among patients randomised to antibiotic prophylaxis or not and relate our results to the currently dominant biopsy method. The rate of infections requiring hospitalisation when using the transrectal technique ranges between 0.3% and 9.4%, with most between 1% and 4%.^{4,6–8} Infection rates are steadily increasing over time, probably due to antibiotic resistance.^{9,10} One study reported an increase in hospitalisation rates due to infections from 1% in 1996 to 4% in 2005.⁸ For these reasons, we chose a 4% non-inferiority limit.

The assumed rate of urosepsis requiring hospitalisation after transperineal prostate biopsies was based on a literature review during study planning in 2018. The reported rates ranged between 0% (95% CI 0.0–0.1) to 1.5% (0.3–7.8).^{9,13,18} Due to increasing antibiotic resistance and the wide 95% CI, we assumed 2% urosepsis in both groups. A lower assumption would require a smaller

sample size. We invited a second urological centre (the German centre) using the same biopsy method to improve generalisability and increase the inclusion rate.

Data were analysed according to intention to treat principles, according to assigned treatment group. For the primary and secondary outcomes, we analysed the 95% CI of the difference in proportion as suggested by Altman.²⁴ Non-inferiority was demonstrated if the upper limit of the 95% CI of the difference was less than 4%. Descriptive statistics with %, 95% CI, or IQR were used where appropriate. We used EpiTools to calculate individual CIs of proportions according to Wilson.²⁵ The number needed to treat (NNT) was calculated as the reciprocal of the absolute risk reduction, and the 95% CI was reported according to Altman.²⁴

Statistical analysis was done using IBM SPSS Statistics version 27 and MedCalc version 16.2. We used Sealed Envelope for sample size estimation.²⁶ The authors analysed the data, and it was reviewed by medical statisticians at the Oslo Center for Biostatistics and Epidemiology (Oslo, Norway).

This study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT04146142.

Role of the funding source

The funders of the study had no role in study design, data collection, data analysis, data interpretation, or writing of the report.

Results

Between Nov 11, 2019, and Feb 23, 2021, 792 patients were referred for biopsy, of whom 555 (70%) were randomly allocated to treatment groups (figure, table). 403 (73%) patients were enrolled in Oslo and 152 (27%) were enrolled in Berlin. 277 (50%) patients received antibiotic prophylaxis and 276 (50%) did not. Two (<1%) patients were excluded after randomisation because of unknown allergy to the study drug. No patients crossed over, and the questionnaire response rate was 100% (figure). The table shows baseline data and biopsy results. The median number of biopsies per patient was 10 (IQR 7–10) in both groups.

For the primary outcome, the rate of sepsis or urinary tract infections requiring hospitalisation was 0% (0 of 277 participants; 95% CI 0 to 1.37) in the group given antibiotic prophylaxis and 0% (0 of 276 participants; 0 to 1.37) in the group not given antibiotic prophylaxis. The difference between the groups was 0% (95% CI –1.37 to 1.37).

For the secondary outcome, the rate of urinary tract infections not requiring hospitalisation was 0.36% (one of 277; 95% CI 0.01 to 2.00) in the group given antibiotic prophylaxis, and 1.09% (three of 276; 0.37 to 3.15) in the group not given antibiotic prophylaxis. The absolute difference between the groups was 0.73% (95% CI –1.08 to 2.81). Three patients were treated for urinary tract infection, and one was treated for

epididymitis. The NNT with antibiotic prophylaxis to avoid one infection was 137.

The infection rate was 0·35% (one of 284) in biopsy-naïve patients. This patient did not receive antibiotic prophylaxis. In patients undergoing repeat biopsy, the infection rate was 1·1% (three of 269). Two of the three were in the group who did not receive antibiotic prophylaxis.

Infections occurred 7–21 days after biopsy. All infections were treated in an outpatient setting with oral antibiotics. A urine culture was performed in two patients: one was positive for *Citrobacter freundii* and the other for *Escherichia coli*.

Discussion

To our knowledge, this is the first randomised controlled trial aimed at determining whether transperineal biopsies without antibiotic prophylaxis are safe to perform as an outpatient procedure. No cases of sepsis or urinary tract infections requiring hospitalisation occurred in either group, and as such our results suggest non-inferiority of the new approach because the upper limit of the difference (1·37%) was less than the non-inferiority margin of 4%. Thus, omitting antibiotics seems not to increase the risk of sepsis or urinary tract infections requiring hospitalisation, which is consistent with previous transperineal prostate biopsy studies reporting sepsis in 0–1·5% of patients regardless of prophylaxis.^{9,12–18}

The rate of urinary tract infections not requiring hospitalisation was 0·4% in the prophylaxis group and 1·1% in the non-prophylaxis group. Consequently, there was a three-times increased risk of infections when performing transperineal prostate biopsies without antibiotic prophylaxis. However, the absolute risk difference was only 0·73% (95% CI –1·08 to 2·81), and all cases were treated in an outpatient manner with oral antibiotics. To avoid one infection, 137 patients needed to receive antibiotic prophylaxis.

Previous transperineal prostate biopsy studies with prophylaxis report infections not requiring hospitalisation in 0–0·3% of patients,^{12,14,15} while those without antibiotic prophylaxis have shown rates of 0–1·1%.^{14–16} These rates contrast with Lopez and colleagues²⁷ who reported infections in 4·3% of patients when using antibiotic prophylaxis. However, that study analysed data from only 19% of the included patients, making it difficult to compare results.²⁷ A recent meta-analysis¹⁷ compared biopsies with and without antibiotic prophylaxis and did not show any significant differences in infection rates.¹⁷

In our study, all four infections occurred between 7 days and 21 days after the biopsy. Other studies do not present the time from biopsy to infection, but the standard follow-up time among these studies is usually 30 days. Three patients had urinary tract infections, while one had epididymitis. One of the patients with a urinary tract infection used intermittent transurethral catheterisation

	Antibiotic prophylaxis (n=277)	No antibiotic prophylaxis (n=276)
Age, years	69 (63–75)	68 (62–74)
Prostate volume, mL	45 (30–62)	39 (29–56)
Prostate-specific antigen, ng/mL	7·40 (5·00–11·00)	6·90 (4·55–10·90)
Prostate-specific antigen density, ng/mL ²	0·16 (0·10–0·25)	0·16 (0·10–0·27)
Biopsy-naïve patients	137 (49%)	147 (53%)
Previously biopsied patients	140 (51%)	129 (47%)
Cancer detection rate		
Any prostate cancer	179 (65%)	183 (66%)
Clinically significant prostate cancer*	135 (49%)	134 (49%)

Data are median (IQR) or n (%). *International Society of Urology grade 2 or higher.

Table: Baseline characteristics and biopsy results

and was treated for a urinary tract infection shortly before the biopsy. Urine microbiology was positive for *C freundii*—a bacterium often associated with catheterisation.²⁸ This patient should not have been included in the study because of their high risk of infection.

A urine dipstick was routinely done before all biopsies, while a urine culture was not. We believe that the overall low infection rate does not justify a need for routine urine culture in patients without symptoms of urinary tract infection.

The median number of biopsies per patient was 10 (IQR 7–10). This rate was slightly lower than the 12 biopsies initially targeted according to the protocol (appendix p 12). The total number of biopsies was influenced by previous biopsy history, number of targets, and prostate volume. Previous studies have not shown a correlation between the number of biopsies and infection rates, and we believe the deviation from the protocol is unlikely to influence the result and conclusion of this study.^{6,29} The number of biopsies and the cancer detection rates were equal in the two groups, thus suggesting uniform management of patients.

237 (30%) of 792 patients referred for biopsy were not included before randomisation. Of these patients, 200 (84%) did not meet inclusion criteria, either due to a high risk of infection or unwillingness to participate for any reason. Patients with a high risk of infection were excluded per protocol. Excluding them might have lowered the occurrence of infections, but there is no evidence supporting omission of antibiotic prophylaxis in this population. Further research defining the role and choice of antibiotics for this population is needed.

37 (5%) of 792 patients were excluded for a wide variety of other, or unknown reasons. Detailed information on these patients, and those unwilling to participate was not registered, and it is uncertain how it affects results. Only two patients were excluded after randomisation due to drug allergy; the low number is unlikely to have influenced the results.

A sample size estimation is needed when planning any clinical trial. The calculation requires a predefined

non-inferiority limit, assumption of the expected rate of the primary outcome (ie, urosepsis in this study) in each group, power, and significance level. Among these criteria, the non-inferiority limit is the most challenging. Several guidelines provide recommendations regarding the selection of a non-inferiority limit, and perhaps the most important is that the selected limit should be clinically acceptable.³⁰ Our choice of a 4% non-inferiority limit was based upon a combination of statistical reasoning, clinical judgment, and practical aspects. The extremely low sepsis rates after transperineal prostate biopsy intuitively anticipate a non-inferiority limit close to zero, and some clinicians would therefore consider 4% to be too high. However, by selecting a very low limit, an enormous sample size is required, thus making a study impossible to conduct. Instead, we based our non-inferiority limit on the sepsis rates after transrectal prostate biopsies. Since transrectal biopsies are the most widely used method globally, the medical community accepts 4% urosepsis using this technique. Therefore, we believe it was appropriate to relate our results to the transrectal method. When establishing a non-inferiority margin, it is also pertinent to have data on the effect size of antibiotic prophylaxis. In the case of transperineal prostate biopsy, no such data were available before the study, making it difficult to comply with the recommendation. Although choosing a non-inferiority limit in the upper range lowers the sample size, we also reduced the significance level from the standard 5% to 2·5%. A lower significance level reduces the risk of type 1 error (ie, falsely rejecting the null hypothesis by increasing the sample size).

We believe statistical considerations prior to the study are mainly relevant in the planning phase to provide a required sample size to answer the research question. However, after study completion, the observed difference with the corresponding 95% CI is of main interest. In our study, the upper margin of the observed difference was far below the pre-set limit.

Our results show no evidence of higher rates of urosepsis or urinary tract infections when performing transperineal biopsies without antibiotic prophylaxis. Therefore, we suggest that it might be possible to omit antibiotic prophylaxis in patients without risk factors for infection. Such a strategy would decrease the unnecessary use of antibiotics and potentially reduce the development of antibiotic resistance.

Contributors

MJ was responsible for data curation, formal analysis, investigation, methodology, project administration, validation of data, writing, reviewing, and editing. KG was responsible for investigation, data curation, formal analysis, validation, reviewing, and editing. ER was responsible for conceptualisation, data curation, formal analysis, methodology, validation, writing, reviewing, and editing. GS, AM, JB, and SH were responsible for interpretation of data and results, reviewing, and editing. EB was responsible for conceptualisation, project administration, data curation, formal analysis, investigation, methodology, supervision, validation, reviewing, and editing. MJ, ER, and EB verified the underlying data, had full access to all the data in the study, and had final

responsibility for the decision to submit it for publication. All authors read and approved the final version of the report.

Declaration of interests

We declare no competing interests.

Data sharing

The trial protocol has been uploaded to ClinicalTrials.gov (NCT04146142) and the Norwegian Regional Committees for Medical and Health Research Ethics database. Documents related to the study, such as the protocol with statistical analysis plan and written patient information with consent forms will be made available on request to Eduard.Baco@medisin.uio.no. Individual participant data will not be shared.

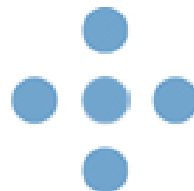
Acknowledgments

This work was funded by the department of Urology, Oslo University hospital and the department of Urology, Vivantes Hospital am Urban. A special thanks to the Oslo Center for Biostatistics and Epidemiology of the University of Oslo.

References

- Borghesi M, Ahmed H, Nam R, et al. Complications after systematic, random, and image-guided prostate biopsy. *Eur Urol* 2017; **71**: 353–65.
- Farwell WR, Linder JA, Jha AK. Trends in prostate-specific antigen testing from 1995 through 2004. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 2497–502.
- Jones C, Fam MM, Davies BJ. Expanded criteria for active surveillance in prostate cancer: a review of the current data. *Transl Androl Urol* 2018; **7**: 221–27.
- Liss MA, Ehdai B, Loeb S, et al. An update of the American Urological Association white paper on the prevention and treatment of the more common complications related to prostate biopsy. *J Urol* 2017; **198**: 329–34.
- Forsvall A, Jönsson H, Wagenius M, Bratt O, Linder A. Rate and characteristics of infection after transrectal prostate biopsy: a retrospective observational study. *Scand J Urol* 2021; **55**: 317–23.
- Wagenlehner FM, van Oostrum E, Tenke P, et al. Infective complications after prostate biopsy: outcome of the Global Prevalence Study of Infections in Urology (GPIU) 2010 and 2011, a prospective multinational multicentre prostate biopsy study. *Eur Urol* 2013; **63**: 521–27.
- Shahait M, Degheili J, El-Merhi F, Tamim H, Nasr R. Incidence of sepsis following transrectal ultrasound guided prostate biopsy at a tertiary-care medical center in Lebanon. *Int Braz J Urol* 2016; **42**: 60–68.
- Nam RK, Saskin R, Lee Y, et al. Increasing hospital admission rates for urological complications after transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *J Urol* 2013; **189** (suppl): S12–17, discussion S17–18.
- Grummet JP, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy? *BJU Int* 2014; **114**: 384–88.
- Williamson DA, Roberts SA, Paterson DL, et al. Escherichia coli bloodstream infection after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: implications of fluoroquinolone-resistant sequence type 131 as a major causative pathogen. *Clin Infect Dis* 2012; **54**: 1406–12.
- Jacewicz M, Rud E, Galtung KF, Noor D, Baco E. Cancer detection rates in targeted transperineal MRI-TRUS elastic fusion-guided prostate biopsies performed under local anesthesia. *Anticancer Res* 2021; **41**: 4395–400.
- Stefanova V, Buckley R, Flax S, et al. Transperineal prostate biopsies using local anesthesia: experience with 1,287 patients. prostate cancer detection rate, complications and patient tolerability. *J Urol* 2019; **201**: 1121–26.
- Dimmen M, Vlatkovic L, Hole KH, Nesland JM, Brennhovd B, Axcrona K. Transperineal prostate biopsy detects significant cancer in patients with elevated prostate-specific antigen (PSA) levels and previous negative transrectal biopsies. *BJU Int* 2012; **110**: e69–75.
- Jacewicz M, Gunzel K, Rud E, et al. Multicenter transperineal MRI-TRUS fusion guided outpatient clinic prostate biopsies under local anesthesia. *Urol Oncol* 2021; **39**: 432.e1–7.
- Wetterauer C, Shahin O, Federer-Gsponer JR, et al. Feasibility of freehand MRI/US cognitive fusion transperineal biopsy of the prostate in local anaesthesia as in-office procedure-experience with 400 patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2020; **23**: 429–34.

- 16 Sigle A, Suarez-Ibarrola R, Pudimat M, et al. Safety and side effects of transperineal prostate biopsy without antibiotic prophylaxis. *Urol Oncol* 2021; **39**: 782.e1–5.
- 17 Castellani D, Pirola GM, Law YXT, et al. Infection rate after transperineal prostate biopsy with and without prophylactic antibiotics: results from a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *J Urol* 2022; **207**: 25–34.
- 18 Pepe P, Aragona F. Morbidity after transperineal prostate biopsy in 3000 patients undergoing 12 vs 18 vs more than 24 needle cores. *Urology* 2013; **81**: 1142–46.
- 19 Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, et al. EAU Prostate Cancer Guidelines. 2022. <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (accessed April 10, 2022).
- 20 Greer MD, Brown AM, Shih JH, et al. Accuracy and agreement of PIRADSv2 for prostate cancer mpMRI: a multireader study. *J Magn Reson Imaging* 2017; **45**: 579–85.
- 21 Egevad L, Delahunt B, Srigley JR, Samaratunga H. International Society of Urological Pathology (ISUP) grading of prostate cancer - an ISUP consensus on contemporary grading. *APMIS* 2016; **124**: 433–35.
- 22 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA* 2016; **315**: 801–10.
- 23 Foxman B. Urinary tract infection syndromes: occurrence, recurrence, bacteriology, risk factors, and disease burden. *Infect Dis Clin North Am* 2014; **28**: 1–13.
- 24 Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *BMJ* 1998; **317**: 1309–12.
- 25 EpiTools. EpiTools Epidemiological Calculators. 2018. <https://epitools.ausvet.com.au/oneproportion> (accessed November, 2018).
- 26 Sealed Envelope. Power calculator for binary outcome non-inferiority trial. 2012. <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-noninferior/> (accessed Dec 3, 2018).
- 27 Lopez JF, Campbell A, Omer A, et al. Local anaesthetic transperineal (LATP) prostate biopsy using a probe-mounted transperineal access system: a multicentre prospective outcome analysis. *BJU Int* 2021; **128**: 311–18.
- 28 Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 8th edn. New York: Elsevier, 2014.
- 29 Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, et al. Update on strategies to reduce infectious complications after prostate biopsy. *Eur Urol Focus* 2019; **5**: 20–28.
- 30 Mauri L, D'Agostino RB Sr. Challenges in the design and interpretation of noninferiority trials. *N Engl J Med* 2017; **377**: 1357–67.



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

**Sak 114 – 2022 ID2017_076 Buprenorfin/nalokson (Zubsolv)
sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet**
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2017_076 Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet.

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. Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett innføres til behandling av opioidavhengighet.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk ved start av avtaleperiode for åpen anbudskonkurranse LAR 2313, tentativt 01.11.2023.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2017_076 Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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

ID2017_076 Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett innføres til behandling av opioidavhengighet.

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

Behandlingen kan tas i bruk ved start av avtaleperiode for åpen anbudskonkurranse LAR 2313, tentativt 01.11.2023.

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 denne metodevurderingen var det i utgangspunktet bestilt en kostnadsminimeringsanalyse. Ettersom det etter tidspunktet for opprinnelig bestilling, er iverksatt en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av opioidavhengighet, har Legemiddelverket kun oppsummert effekt og sikkerhet ved behandling med buprenorfin/nalokson (Zubsolv) i henhold til godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra Accord Healthcare.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Opioidavhengighet er en samling symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen u hensiktsmessig og ofte skadelig. Jevn tilførsel av opioider fører blant annet til utvikling av toleranse og abstinensreaksjoner, samt endring i hjernens motivasjonsbaner, stressregulering og en svekkelse av overordnet styring. Avhengighet utvikles etter bruk over tid, og blir ofte først erkjent når de psykososiale følgene av rusmiddelbruken blir åpenbare.

Heroin er det foretrukne rusmiddelet blant norske sprøytebrukere. Det antas at dødeligheten blant ubehandlede heroinbrukere er på rundt 2–5 % årlig. Heroinbrukere er ofte preget av omfattende somatisk og psykisk sykdom, med dårlig ernæringsstatus og tannhelse. Inntak av opioider med sprøyter medfører også en forhøyet risiko for alvorlige infeksjonssykdommer som hepatitt og i noen grad hiv-infeksjon.

Alvorlighet og prognosetap

Opioidavhengighet kan ha betydelig innvirkning på pasientens fysiske og mentale helse, og det er en betydelig fare for død knyttet til opioidoverdose, spesielt blant heroinbrukere. Ettersom dette er en forenklet metodevurdering har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Ved utgangen av 2020 var i alt 8099 pasienter under behandling for opioidavhengighet i ordningen for legemiddelassistert rehabilitering (LAR) i Norge, en økning på 199 pasienter fra året før. Andelen pasienter i LAR som får behandling med kombinasjonspreparat med buprenorfin/nalokson er redusert i de senere år, fra over 20 % i 2014 til 9,3 % i 2020.

Behandling med buprenorfin/nalokson (Zubsolv)

Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter fikk innvilget markedsføringstillatelse (MT) i november 2017. Preparatet fikk innvilget MT som et hybridlegemiddel, dvs. at det har kjente virkestoff med samme kvalitative og kvantitative komposisjon som et godkjent referansealternativ. Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter ble utviklet for å oppnå høyere biotilgjengelighet, raskere oppløsningshastighet og forbedret maskering av smak sammenlignet med referansealternativet som er konvensjonelle buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter.

Indikasjon

Substitusjonsbehandling mot avhengighet av opioider innenfor rammen av medisinsk, sosial og psykologisk behandling. Formålet med naloksonkomponenten er å hindre intravenøst misbruk. Behandlingen er beregnet for bruk hos voksne og ungdom over 15 år som har samtykket til å bli behandlet for avhengighet.

Virkningsmekanisme

Buprenorfin er en partiell opioidagonist, som stimulerer opioidreseptorene i hjernen. Preparatets aktivitet i vedlikeholdsbehandling med opioider tilskrives de langsomt reversible egenskapene ved μ -reseptorene, som ved stimulering over en lengre periode, minimerer behovet for å bruke andre opioider. Nalokson er en opioidantagonist som er tilsatt for å hindre at preparatet oppløses og injiseres intravenøst. Hvis nalokson injiseres vil dette motvirke effekten av buprenorfin.

Dosering

Den anbefalte startdosen for voksne og ungdom over 15 år er én tablett buprenorfin/nalokson på 1,4 mg/0,36 mg eller 2,9 mg/0,71 mg daglig. Etter behandlingsstart på dag én bør pasienten stabiliseres på en vedlikeholdsdose i løpet av de neste dagene ved å justere dosen gradvis i henhold til den kliniske

effekten hos den enkelte pasient. Etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd, kan doseringsfrekvensen reduseres til annenhver dag med to ganger den individuelt titrerte daglige dosen. Hos noen pasienter kan doseringsfrekvensen reduseres til 3 ganger i uken etter at tilfredsstillende stabilisering er oppnådd. Dosen som gis på en enkelt dag må ikke overskride 17,2 mg buprenorfin.

Zubsolv er ikke byttbar med andre legemidler som inneholder buprenorfin, da legemidler som inneholder buprenorfin har ulik biotilgjengelighet. Derfor kan dosen i mg være forskjellig fra legemiddel til legemiddel.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med buprenorfin/nalokson er forstoppelse, søvnproblemer, hodepine, kvalme, svetting og smerter. Alvorlige bivirkninger inkluderer anfall, alvorlig oppkast og diare og unormale leverfunksjonstester.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Zubsolv.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Medikamentell behandling av opioidavhengige består primært av behandling med substitusjonslegemidler, det vil si at rusmiddelet brukeren er avhengig av erstattes av et lignende middel som i større grad muliggjør stabilisering av brukeren. Formålet med legemiddelassistert rehabilitering (LAR) av opioidavhengige er å bidra til at personer med opioidavhengighet skal få økt livskvalitet og at den enkelte får bistand til å endre sin livssituasjon gjennom bedring mestrings- og funksjonsnivå, samt å redusere skadene av opioidavhengighet og faren for overdosedødsfall. Legemidlene som benyttes i LAR av opioidavhengige utgjøres i all hovedsak av metadonmikstur og sublingvaltabletter med buprenorfin, enten som enkeltkomponentpreparat eller i kombinasjon med nalokson. Fra 2019 har norske LAR-pasienter hatt tilgang på langtidsvirkende depotinjeksjoner med buprenorfin, som kan administreres ukentlig eller månedlig. Ifølge tall fra Senter for rus- og avhengighetsforskning ble buprenorfin sublingvaltabletter brukt av 40 % av pasientene i LAR-ordningen på landsbasis i 2020, metadon ble brukt av 35 %, sublingvaltabletter med kombinasjonen buprenorfin/nalokson ble brukt av 9 %, og 12 % av LAR-pasientene fikk langtidsvirkende depotinjeksjoner.

Det foreligger et LIS-anbud med anbefalinger for valg av LAR-legemidler for perioden 01.06.2021–31.05.2023. I anbefalingene er aktuelle legemidler rangert etter pris, fordelt på virkestoff (buprenorfin, buprenorfin/nalokson, metadon, levometadon) og formulering (sublingvaltabletter, tabletter, mikstur og depotinjeksjoner).

Komparator

Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter er aktuelle for rangering mot konvensjonelle buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter i anbefalingene fra LAR-anbudet.

Effektdokumentasjon

Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson fikk innvilget MT primært på bakgrunn av farmakokinetikkstudien OX219-014, som undersøkte biotilgjengeligheten av to ulike doser hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter sammenlignet med tilsvarende doser med konvensjonelle sublingvaltabletter. Data fra de to randomiserte, kontrollerte fase III-studiene OX219-006 og OX219-007, og den åpne enarmete forlengelsesstudien OX2019-008 ble benyttet som støttende dokumentasjon i MT-prosessen.

I OX219-014 -studien ble det demonstrert at 11,4/2,9 mg hurtigoppløsende sublingvaltabletter resulterte i samme buprenorfineksponering som buprenorfin/nalokson 16/4 mg administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter. For den lavere dosen buprenorfin/nalokson ble det imidlertid demonstrert at de hurtigoppløsende sublingvaltablettene resulterte i 20 % lavere buprenorfin-eksponering enn konvensjonelle sublingvaltabletter. Under MT-utredningsprosessen konkluderte EMA likevel med at dette var akseptabelt, ettersom preparatet ikke er ment for generisk bytte, og

behandling av opioidavhengighet i klinisk praksis skal baseres på dosetitrering etter den individuelle pasientens respons.

Studie OX219-006 var en randomisert, kontrollert, fase III non inferiority-studie, som inkluderte i alt 758 voksne pasienter med opioidavhengighet. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten sublingval hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson eller sublingval monokomponent buprenorfin. På dag 3 skiftet pasientene som mottok sublingval buprenorfin over til åpen behandling med buprenorfin/nalokson sublingvalfilm. I perioden dag 3–15 ble dosene titrert opptil maksimalt 17,1/4,2 mg eller 24/6 mg for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. På dag 15 skiftet alle pasientene i begge studiearmene behandling, slik at alle pasientene som mottok sublingvaltabletter byttet til sublingvalfilm og omvendt. Etter behandlingsbyttet pågikk studien i ytterligere 7 dager, for en total studielengde på 22 dager.

De ko-primære endepunktene i studien var andel pasienter i hver studiearm som forble i sin behandlingsgruppe på dag 3 og dag 15 av studien. Pasientpreferanse mellom de to formuleringene ble vurdert av pasientene som fullførte studien frem til dag 22. På dette tidspunktet svarte 70,2 % av pasientene at de foretrakk de hurtigoppløsende sublingvaltablettene fremfor sublingvalfilm ($p < 0,0001$). For de sekundære endepunktene i studien (kliniske og subjektive opiatabstinensskalaer, tid til første opioidnegative urinprøve) var det ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene.

Studie OX219-007 var en randomisert, kontrollert fase III non inferiority-studie som inkluderte totalt 310 voksne pasienter med opioidavhengighet. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta behandling med enten sublingval hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson eller sublingval monokomponent buprenorfin. Det primære endepunktet i studien var andel pasienter som forble på studiebehandlingen ved dag 3. For dette endepunktet ble det observert en lavere andel som forble i studien i intervensjonsgruppen sammenlignet med komparatorgruppen: henholdsvis 88,3 % mot 95,3 %. Ettersom den nedre grensen av konfidensintervallet var under den forhåndsdefinerte non inferiority-grensen på -10 % kunne ikke non inferiority mellom behandlingene etableres. Ifølge EMA viste imidlertid en undersøkelse av årsakene til at pasientene droppet ut av studien, samt analyse av data for de sekundære endepunktene, at forskjellen mellom gruppene ikke var drevet av forskjell i effekt eller sikkerhet mellom behandlingsgruppene.

Studie OX219-008 var en énarmet, åpen forlengelsesstudie som inkluderte 665 opioidavhengige pasienter som hadde fullført studie OX219-006 eller OX219-007. I studien ble pasientene fulgt i inntil 24 uker med formål om innsamling av ytterligere effekt- og sikkerhetsdata. Resultatene fra studien vitnet om opprettholdt klinisk effekt av behandlingen mht. kliniske og subjektive abstinenssymptomer, og det ble observert fortsatt forbedring på innvirkningen av alvorligheten av pasientenes opioidavhengighet. I alt 43,9 % av pasientene fullførte 24 uker av oppfølgingsstudien, som ifølge EMA er konsistent med tidligere langtidsstudier av buprenorfin.

Buprenorfin og nalokson har godt etablerte bivirkningsprofiler (både som enkeltkomponenter og i kombinasjon), og sikkerhetsprofilen til hurtigoppløselig buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter i de kliniske studiene var konsistent med de etablerte sikkerhetsprofilene for buprenorfin og nalokson.

Helseøkonomi

Pristilbud

Accord Healthcare AB har 27.6.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
599107	Zubsolv sublingvaltablett 1,4mg/0,36mg 28 stk	475,40 NOK	

173475	Zubsolv sublingvaltablett 2,9 mg/0,71 mg 28 stk	640,00 NOK	
138133	Zubsolv sublingvaltablett 5,7 mg/1,4 mg 28 stk	1296,90 NOK	
534097	Zubsolv sublingvaltablett 8,6 mg/2,1 mg 28 stk	2193,80 NOK	
550237	Zubsolv sublingvaltablett 11,4mg/2,9 mg 28 stk	2486,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP og 32 416 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering én tablett Zubsolv på 11,4 mg/2,9 mg daglig i henhold til SPC og dosering benyttet i åpen anbudskonkurranse LIS 2013 LAR om levering av legemidler til behandling av opioidavhengighet (LAR). Månedskostnaden for Zubsolv er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Tabellen under viser kostnader ved sammenlignbare doser av konvensjonelle sublingvaltabletter med buprenorfin/nalokson og Zubsolv.

Legemiddel	Månedskostnad i LIS-AUP pr pasient (NOK)	Dosering
Bunalict sublingvaltablett (buprenorfin/nalokson)	[REDACTED]	2 tabletter x 8mg/2mg daglig
Zubsolv sublingvaltablett (buprenorfin(nalokson))*	[REDACTED]	1 tablett x 11,4mg/2,9mg daglig

*Pristilbud av 27.6.2022

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens. Zubsolv inngår i LAR åpen anbudskonkurranse sammen med etablerte sublingvaltabletter med buprenorfin/nalokson og det vil trolig ikke være nevneverdig budsjettvirkning ved en eventuell innføring av Zubsolv.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemidler med buprenorfin/nalokson inngår i en åpen anbudskonkurranse. Accord Healthcare har ikke inngitt tilbud på Zubsolv i inneværende avtaleperiode. Dersom Zubsolv besluttet innført i Beslutningsforum 29.8.2022, kan ny pris tre i kraft ved start av avtaleperiode for åpen anbudskonkurranse LAR 2313, tentativt 1.11.2023.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Zubsolv inngår i högkostnadsskyddet (18.5.2018¹)

Danmark: ingen informasjon

Skottland (SMC): under vurdering

England (NICE/NHS): ingen informasjon

Vurdering fra fagdirektørene

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

Hurtigoppløsende buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter er et nytt legemiddel bestående av en kjent legemiddelkombinasjon og administrasjonsform som har blitt brukt til behandling av opioidavhengighet i Norge i nærmere 15 år. De hurtigoppløsende sublingvaltablettene skiller seg fra konvensjonelle sublingvaltabletter ved at de har høyere biotilgjengelighet, som resulterer i at de administreres i noe lavere buprenorfindoser enn konvensjonelle sublingvaltabletter. Det kan derfor ikke byttes direkte mg for mg mellom preparatene, og dosen må titreres etter den individuelle pasientens respons.

Zubsolv fikk innvilget MT primært på bakgrunn av farmakokinetikkstudien OX219-014, hvor ble det demonstrert at 11,4/2,9 mg Zubsolv resulterte i samme buprenorfineksponering som buprenorfin/nalokson 16/4 mg administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter, mens Zubsolv 2,8/0,72 mg resulterte i 20 % lavere buprenorfineksponering enn 4/1 mg buprenorfin/nalokson administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter. Samlede resultater fra de to randomiserte, kontrollerte fase III-studiene OX219-006 og OX219-007 viste at det ikke var forskjeller av betydning mellom Zubsolv og konvensjonelle buprenorfin sublingvaltabletter med hensyn til andel opioidavhengige pasienter som opprettholdt behandlingen over induksjonsperioden på 3 dager.

Med tilbudte priser er månedskostnaden for Zubsolv er om lag [REDAKTERT] NOK LIS-AUP. Kostnadene ved behandling med Zubsolv [REDAKTERT] ved behandling med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter.

Fagdirektørene anbefaler at buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett innføres til behandling av opioidavhengighet.

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

Behandlingen kan tas i bruk ved start av avtaleperiode for åpen anbudskonkurranse LAR 2313, tentativt 1.11.2023.

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 Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

Lenke til rapport [ID2017 076 Buprenorfin nalokson Zubsolv sublingvaltablett til opioidavhengighet metodevurdering kun offentlig versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 16.08.2022

Sak til beslutning: ID2017_076 Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) til behandling av opioidavhengighet. Sublingvaltablett.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2017_076 Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) til behandling av opioidavhengighet. Sublingvaltablett.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 16.08.2022 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

ID2017_076: Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	18.08.2017
Oppdrag gitt av Bestillerforum	25.09.2017
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	10.11.2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30.06.2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03.08.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	04.01.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	04.01.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	25.01.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	175 dager
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	07.01.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	07.01.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	27.06.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	08.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	214 dager hvorav 172 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 42 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	08.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	16.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 8. august 2022

ID2017_076: Buprenorfin/nalokson (Zubsolv) sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets forenklede metodevurdering av 25.1.2022.

Legemiddelverket skriver: *av de rett over 8000 pasientene som i dag er under behandling for opioidavhengighet i ordningen med legemiddelassistert rehabilitering (LAR), mottar ca. 9 % behandling med sublingval buprenorfin/nalokson.*

Legemidler til behandling av opioidavhengighet (gjennom LAR-ordningen), herunder sublingvaltabletter med buprenorfin/nalokson, inngår i en åpen anbudskonkurranse. Dagens avtaler for LAR-legemidler gjelder frem til 31.5.2023, med mulighet for forlengelse. Det er planlagt ny anbudskonkurranse, LAR 2313, med kunngjøring tentativt 23.3.2023.

Zubsolv skiller seg fra konvensjonelle sublingvaltabletter med buprenorfin/nalokson ved at de har raskere oppløsningshastighet og høyere biotilgjengelighet, som resulterer i at de administreres i noe lavere daglige buprenorfindoser enn konvensjonelle sublingvaltabletter.

Legemiddelverket skriver: *Zubsolv fikk derfor innvilget MT primært på bakgrunn av farmakokinetikkstudien OX219-014, hvor ble det demonstrert at 11,4/2,9 mg Zubsolv resulterte i samme buprenorfineksponering som buprenorfin/nalokson 16/4 mg administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter, mens Zubsolv 2,8/0,72 mg resulterte i 20 % lavere buprenorfineksponering enn 4/1 mg buprenorfin/nalokson administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter.*



Pristilbud

Accord Healthcare AB har 27.6.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
599107	Zubsolv sublingvaltablett 1,4mg/0,36mg 28 stk	475,40 NOK	
173475	Zubsolv sublingvaltablett 2,9 mg/0,71 mg 28 stk	640,00 NOK	
138133	Zubsolv sublingvaltablett 5,7 mg/1,4 mg 28 stk	1296,90 NOK	
534097	Zubsolv sublingvaltablett 8,6 mg/2,1 mg 28 stk	2193,80 NOK	
550237	Zubsolv sublingvaltablett 11,4mg/2,9 mg 28 stk	2486,70 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP og 32 416 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering én tablett Zubsolv på 11,4 mg/2,9 mg daglig i henhold til SPC og dosering benyttet i åpen anbudskonkurranse LIS 2013 LAR om levering av legemidler til behandling av opioidavhengighet (LAR). Månedskostnaden for Zubsolv er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Tabellen under viser kostnader ved sammenlignbare doser av konvensjonelle sublingvaltabletter med buprenorfin/nalokson og Zubsolv.

Legemiddel	Månedskostnad i LIS-AUP pr pasient (NOK)	Dosering
Bunaltic sublingvaltablett (buprenorfin/nalokson)		2 tabletter x 8mg/2mg daglig
Zubsolv sublingvaltablett (buprenorfin(nalokson))*		1 tablett x 11,4mg/2,9mg daglig

*Pristilbud av 27.6.2022

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens. Zubsolv inngår i LAR åpen anbudskonkurranse sammen med etablerte sublingvaltabletter med buprenorfin/nalokson og det vil trolig ikke være nevneverdig budsjettvirkning ved en eventuell innføring av Zubsolv.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Legemidler med buprenorfin/nalokson inngår i en åpen anbudskonkurranse. Accord Healthcare har ikke inngitt tilbud på Zubsolv i inneværende avtaleperiode. Dersom Zubsolv besluttet innført i Beslutningsforum 29.8.2022, kan ny pris tre i kraft ved start av avtaleperiode for åpen anbudskonkurranse LAR 2313, tentativt 1.11.2023.



Informasjon om refusjon av buprenorfin/nalokson (Zubsolv) i andre land

Sverige: Zubsolv ingår i högkostnadsskyddet (18.5.2018¹)

Danmark: ingen informasjon

Skottland (SMC): under vurdering

England (NICE/NHS): ingen informasjon

Oppsummering

Zubsolv er en ny formulering av sublingvaltablett med buprenorfin/nalokson. I Legemiddelverkets rapport fremgår det at 11,4/2,9 mg Zubsolv resulterte i samme buprenorfineksponering som buprenorfin/nalokson 16/4 mg administrert som konvensjonelle sublingvaltabletter.

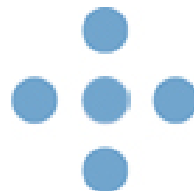
Med tilbudte priser av 27.6.2022, er kostnadene ved behandling med Zubsolv [redacted] ved behandling med buprenorfin/nalokson sublingvaltabletter. Dersom Zubsolv besluttet innført i Beslutningsforum 29.8.2022, kan ny pris tre i kraft ved start av avtaleperiode for åpen anbudskonkurranse LAR 2313, tentativt 1.11.2023.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	7.1.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	7.1.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	27.6.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	8.8.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	214 dager hvorav 172 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 42 dager.	

¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2018-05-21-zubsolv-ingar-i-hogkostnadsskyddet--.html>



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 115 – 2022 ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom

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_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom.

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. Nintedanib (Ofev) innføres ikke til behandling av andre kronisk fibroserende interstitielle lungesykdommer med en progressiv fenotype hos voksne (ikke-IPF PF-ILD).
2. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 19.09.2022

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_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at nintedanib (Ofev) ikke innføres til behandling av andre kronisk fibroserende interstitielle lungesykdommer med en progressiv fenotype hos voksne (ikke-IPF PF-ILD).

Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av nintedanib (Ofev) i henhold til bestilling *ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom (PF-ILD)*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Boehringer-Ingelheim.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

Nintedanib (Ofev) fikk opprinnelig innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i januar 2015, indisert til behandling av den progressive, fibroserende interstitielle lungesykdommen, idiopatisk lungefibrose (IPF). Finansieringsansvaret for nintedanib ble overført fra Folketrygden til spesialisthelsetjenesten fra 01.01.2019. Nintedanib har ikke blitt metodevurdert tidligere. Ifølge tall

fra reseptregisteret var det 318 personer som benyttet nintedanib i på indikasjonen idiopatisk lungefibrose (IPF) i 2020.

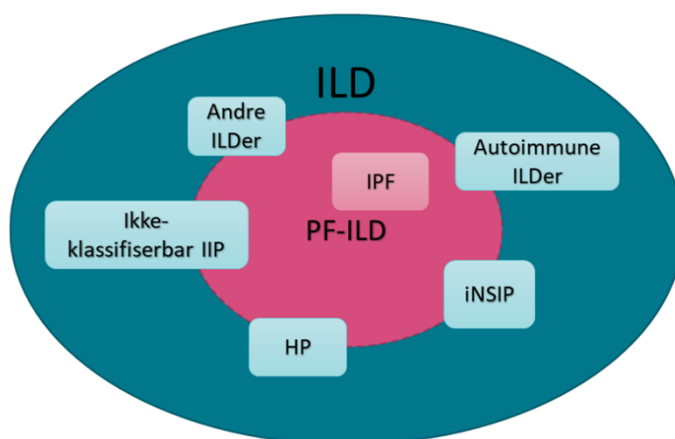
I 2019 ble det søkt om indikasjonsutvidelse for nintedanib (Ofev) til å gjelde behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom (PF-ILD), uavhengig av bakenforliggende årsak, og den aktuelle metodevurderingen ble dermed bestilt slik det fremgår av avsnittet over. Indikasjonsutvidelsen ble godkjent i juli 2020.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Interstitiell lungesykdom, ILD, er en fenotypisk diagnose karakterisert av betennelse og/eller arrdannelse (fibrose) i lungevevet, som omfatter en stor og heterogen gruppe av mer enn 200 ulike lungesykdommer, se Figur 1.



Figur 1: Forenklet fremstilling av interstitielle lungesykdommer (ILD) som kan være assosiert med en progressiv fibroserende fenotype (Forkortelser: HP – hypersensitivitetspneumonitt, IIP – idiopatisk interstitiell pneumoni, iNiSP – idiopatisk ikke-spesifikk interstitiell pneumoni, IPF – idiopatisk lungefibrose, PF – progressiv fibroserende)

Sykdommen kan blant annet forårsakes av eksponering for skadelige stoffer i yrkessammenheng, være medikamentutløst eller skyldes autoimmune lidelser. I mange tilfeller kan ikke en spesifikk årsak identifiseres, såkalt idiopatisk sykdom. Flere av ILD-tilstandene karakteriseres av fibrosedannelse i alveolene i lungene. Det fibrotiske vevet forstyrrer normal lungefunksjon og fører til redusert gassutveksling av karbondioksid og oksygen. Åndenød og kronisk tørrhoste er de vanligste symptomene ved fibroserende ILD. Jo mer utbredt fibrose som er til stede i lungene, jo tyngre blir det å puste for pasienten.

Noen pasienter med ILD utvikler en progressiv fenotype karakterisert av stadig økende mengde fibrotisk vev til tross for behandling, såkalt progressiv fibroserende ILD, PF-ILD. Pasienter med PF-ILD har et progressivt tap av lungefunksjon over tid, med stadig forverring av åndenød, tap av livskvalitet og økt risiko for tidlig død. En av sykdommene som faller inn under denne betegnelsen er idiopatisk lungefibrose, IPF.

Begrepet PF-ILD er relativt nytt, og omfatter heterogene sykdomskategorier. Den nøyaktige andelen av pasienter med ILD, som utvikler progressiv fibrose er svært usikker og varierer mellom de ulike sykdommene. En europeisk undersøkelse estimerte andelen til mellom 18 og 32 %. Norske klinikerne poengterer at estimatene er usikre siden det ikke eksisterer konsensus om hvordan en progressiv fenotype skal defineres. Diagnosen baseres på at det ses forverring av fibrose over tid hos pasienter

som allerede står på optimalisert behandling for grunnsykdommen. Det går gjerne flere år fra symptomdebut til sykdommen defineres som progressivt fibroserende. Alderen for pasienter når de blir diagnostisert med progressiv lungefibrose ventes følgelig å være høyere enn alderen på diagnosetidspunktet for de ulike etiologiske grunntilstandene, og klinikere anslår at symptomer på ILD ofte oppstår i 60-årsalderen. Vurderingen baseres på en kombinasjon av utvikling av respirasjonsfysiologiske variabler, symptomer og bildediagnostikk hos ILD-pasienter som allerede står på optimal behandling.

Alvorlighet og prognosetap

Pasientgruppen som utvikler PF-ILD, er svært heterogen og det vil være store individuelle variasjoner i forløp og alvorlighetsgrad. Beregning av alvorlighetsgrad med utgangspunkt i dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for totalpopulasjonen pasienter med PF-ILD- (ikke IPF) på ca. 12 kvalitetsjusterte leveår.

Pasientgrunnlag i Norge

Det har vært utfordrende å definere pasientgruppen som er aktuell for denne metodevurderingen, siden det ikke foreligger konsensus for hvordan en progressiv fibroserende fenotype skal defineres i klinisk praksis, samt at PF-ILD begrepet er relativt nytt og lite kjent for andre enn spesialister innen fagområdet.

Det foreligger ikke norske tall for forekomsten av PF-ILD, men basert på klinikerinnspill og salgstall for nintedanib (Ofev) og pirfenidon (Esbriet) til IPF, regner Legemiddelverket med at opp mot 400 nye pasienter kan være aktuelle for behandling årlig. Dette anslaget inkluderer ikke pasienter som i dag får nintedanib-behandling grunnet IPF (318 pasienter i 2020). Legemiddelverket mener at størrelsen på pasientpopulasjonen med PF-ILD i Norge er svært usikker.

Behandling med nintedanib (Ofev)

Indikasjon

- Behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne pasienter.
- Behandling av andre kroniske fibroserende interstitielle lungesykdommer (ILD) med en progressiv fenotype hos voksne. Det er denne indikasjonen som vurderes i denne saken.
- Behandling av systemisk sklerose-assosiert interstitiell lungesykdom (SSc-ILD) hos voksne.

Virkningsmekanisme

Nintedanib hemmer aktiviteten av en gruppe enzymer som kalles tyrosinkinaser. Disse enzymene er til stede i enkelte reseptorer i lungecellene, hvor de aktiverer flere prosesser som er involvert i dannelsen av fibrose. Ved å hemme disse enzymene, bidrar nintedanib til å redusere dannelsen av fibrotisk vev i lungene og kan dermed bremse sykdomsutviklingen ved fibroserende lungesykdom.

Dosering

Anbefalt dose er 150 mg 2 ganger daglig med ca. 12 timers mellomrom. Nintedanib er kapsler til oral bruk. Bivirkninger håndteres ved symptomatisk behandling, dosereduksjon og midlertidig behandlingsavbrudd, inntil aktuell bivirkning tillater fortsatt behandling. Behandling kan gjenopptas med full eller redusert dose på 100 mg 2 ganger daglig. Dersom redusert dose ikke tolereres, bør behandlingen seponeres.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med nintedanib inkluderer diaré, kvalme, oppkast, magesmerter, nedsatt appetitt, økte nivåer av leverenzymene i blodet og vekttap.

For utfyllende informasjon om nintedanib, henvises det til preparatomtalen for Oftev.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det finnes ingen spesifikke behandlingsretningslinjer i Norge for pasienter med progressiv lungefibrose. Nintedanib (Ofev) er allerede tatt i bruk hos subpopulasjonen av pasienter med IPF. Tilsvarende er pirfenidon (Esbriet), med indikasjon til behandling av mild til moderat IPF, tilgjengelig til denne pasientgruppen. For øvrige PF-ILD-pasienter finnes det per i dag ingen andre legemidler med indikasjon spesifikt til behandling av lungefibrose.

Siden pasientgruppen med PF-ILD er svært heterogen, er behandlingsansvar og valg av behandlingsprotokoller langt på vei avhengig av etiologisk diagnose, og typisk fordelt mellom revmatologer og lungeleger, hvor revmatologene i all hovedsak har ansvar for behandling av de bindevevsassosierte sykdommene. Klinikere oppgir at behandling av progressiv lungefibrose i hovedtrekk innebærer behandling av inflammatorisk komponent med systemiske kortikosteroider eller andre immundempende legemidler. Flere immundempende legemidler er aktuelle, inkludert syklofosamid, azatioprin og mykofenolatmofetil. Avhengig av etiologisk diagnose vil også biologisk behandling være aktuelt, for eksempel rituksimab.

Klinikere beskriver at dagens behandling generelt har begrenset effekt mot progresjon og tap av lungefunksjon. Innspillene viser også at klinisk praksis varierer. Noen velger å fortsette med dagens tilgjengelige behandling til tross for at pasienten utvikler en progressiv fibrose. Andre velger forsøksvis å behandle kun med glukokortikoider, og seponere dersom pasienten ikke responderer.

Lungetransplantasjon kan være aktuelt for enkelte pasienter med endestadium av kronisk, livstruende lungesykdom, kort forventet levetid og høy sannsynlighet for overlevelse etter transplantasjon. Klinikerne estimerer at rundt 6 pasienter med lungefibrose transplanteres årlig, og at de fleste av disse har IPF.

Komparator

For gruppen PF-ILD som helhet mener Legemiddelverket at behandling med nintedanib i hovedsak vil komme i tillegg til dagens standard støttebehandling, og at dagens behandlingsalternativer i liten grad vil fortreges. I henhold til de kliniske studiene har Legemiddelverket valgt *ingen aktiv behandling* som komparator i metodevurderingen.

Effektdokumentasjon

Tre randomiserte kliniske studier utgjør dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. INPULSIS 1 og 2 inkluderte over 1000 pasienter med IPF, mens 650 pasienter med ikke-IPF PF-ILD var inkludert i INBUILD-studien.

I INBUILD-studien måtte pasientene ha fibrose som dekket mer enn 10 % av lungevolumet. I løpet av de siste 24 månedene før screening måtte pasientene, på tross av behandling oppfylle minst ett av følgende kriterier:

- En relativ nedgang i forventet forsert vitalkapasitet ($FVC^{1\%}$ pred.²) på minst 10 %
 - En relativ nedgang i forventet forsert vitalkapasitet på 5 % – <10 % i kombinasjon med forverring av respiratoriske symptomer eller økt omfang av fibrose
 - Forverring av respiratoriske symptomer og økt omfang av fibrose vist ved HRCT
- Pasientene måtte i tillegg ha forventet FVC på minst 45 %, og DLCO³ på 30–<80 %.

Pasienter som hadde mottatt antiinflammatorisk/immunsuppressiv behandling de siste månedene før randomisering, var ekskludert fra studien. Pasientene kunne re-initiere behandling med disse legemidlene etter 6 måneder fra studiestart dersom pasientene hadde opplevd klinisk signifikant

¹ FVC: Forsert vitalkapasitet. Det største volumet pasienten klarer å puste ut når lungene er helt fylt med luft.

² $FVC\%pred$: Sammenligning av pasientens FVC med referanseverdier basert på et representativt utvalg av friske, aldri-røykende personer. Angis som en prosentandel av forventet FVC-verdi, gitt pasientens etnisitet, kjønn, alder og høyde.

³ Diffusion capacity of the lung for carbon monoxide

forverring. Det vil si at det i studiens siste halvdel var både pasienter som mottok antiinflammatorisk/immunsuppressiv behandling, og pasienter som ikke gjorde det.

I alle studiene var hovedutfallsmålet reduksjon i lungefunksjon fra grunnlinjen hos pasientene etter ett års behandling med nintedanib. Reduksjon i FVC over 52 uker var signifikant lavere (en differanse på 109,9 og 107,0 ml/år i hhv. INPULSIS -og INBUILD-studiene), hos pasienter som fikk nintedanib, sammenlignet med pasienter som fikk placebo. Dette tilsvarer en relativ behandlingseffekt på hhv. 49 og 57 %. Effekten er i all hovedsak konsistent på tvers av subgrupper og anses som klinisk relevant.

Studiene viste ingen signifikant forskjell i overlevelse mellom behandlingsarmene.

I INBUILD-studien avsluttet 24 % av pasientene som fikk behandling med nintedanib behandlingen prematurt (før uke 52). Seponeringen skyldtes i all hovedsak bivirkninger. Diaré var den vanligste bivirkningen som førte til permanent dosereduksjon eller seponering. Tilsvarende mønster ble observert i INPULSIS-studiene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er særlig relevant å se på resultatene fra INBUILD-studien, siden denne studien gir estimater for PF-ILD-pasienter uavhengig av etiologisk diagnose, og dermed er mest relevant for pasientgruppen som per i dag ikke har tilgang til behandling med nintedanib i norsk klinisk praksis. Det er også av interesse å se denne effekten opp mot resultatene fra INPULSIS-studiene hvor nintedanib er undersøkt hos pasienter med IPF. Siden pasienter med IPF ikke er inkludert i INBUILD-studien, vil beregningsmodellen som kun baseres på denne studien ikke kunne brukes til direkte å beregne kostnadseffektiviteten for IPF-pasienter.

Studieresultatene viser at effekten av nintedanib på det primære endepunktet, nedgang i FVC, er rimelig konsistent på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper. Siden behandling med nintedanib reduserer hastigheten på tap av lungefunksjon, vil det kunne gå lenger tid før pasientene har behov for lungetransplantasjon eller at lungefunksjonen blir så dårlig at pasientene dør.

Legemiddelverket anser resultatene for dødelighet som svært usikre. Å bremse nedgangen i lungefunksjon er likevel forventet å føre til forlenget overlevelse. Siden denne effekten på sykdomsspesifikk overlevelse baseres på de langt sikrere resultatene for primærendepunktet fra INBUILD-studien, mener Legemiddelverket at det er rimelig å inkludere sykdomsspesifikk overlevelse i beregningen av kostnadseffektivitet. For mer informasjon om hvordan hovedanalysen er gjennomført, henvises det til metodevurderingen.

Sett i lys av at nintedanib er tiltenkt som livslang behandling, er varigheten av studiene svært begrenset. Den korte behandlingstiden gjør det utfordrende å vurdere langtidseffekten av behandling med nintedanib.

Helseøkonomi

Pristilbud

Boehringer-Ingelheim har 25.03.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
197927	Ofev, tablett 100 mg (60stk)	15 903,90	
484271	Ofev, tablett, 150 mg (60stk)	28 435,60	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 150 mg to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Ofev er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår av nintedanib (Ofev) sammenlignet med ingen aktiv behandling.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	960 000 NOK/QALY
Tilbudt avtalepris mottatt 25.03.2022 uten mva	

I Legemiddelverkets hovedanalyse, som kun omfatter pasienter med ikke-IPF PF-ILD, er merkostnad for nintedanib sammenlignet med standardbehandling alene omtrent [REDACTED] per vunnet kvalitetsjusterte leveår med tilbudt LIS-priser (LIS- AUP ekskl. mva). Siden pasienter med IPF var ekskludert fra INBUILD-studien inngår ikke pasienter med denne diagnosen direkte i beregningsgrunnlaget.

Det er store likhetstrekk i sykdomsmekanismer og sykdomsforløp, uavhengig av underliggende type av PF-ILD, og virkningsmekanismen for nintedanib retter seg spesifikt mot den fibroserende prosessen. Ved å legge INBUILD-studien til grunn i den helseøkonomiske analysen, mener Legemiddelverket at man kan forvente resultater som, i snitt, vil kunne være representative for norske PF-ILD-pasienter. Gitt heterogeniteten innad og mellom de ulike diagnosene som favnes av PF-ILD-begrepet vil man imidlertid vente betydelige variasjoner på pasientnivå. I klinisk praksis vil derfor nytten for den enkelte pasient variere på bakgrunn av flere faktorer, deriblant underliggende etiologisk diagnose. Resultatene for kostnadseffektivitet kan følgelig forventes å representere sykdomsprosessen progressiv lungefibrose, men ikke spesifikke etiologiske diagnoser.

Medisinrådet i Danmark (se side 8) har innført nintedanib (Ofev) med start-/stoppkriterier. Disse start-stopkriteriene er identiske med inklusjonskriteriene i INBUILD-studien og er dermed de forutsetningene som ligger til grunn for den gjennomførte kostnad-nytte vurderingen og beregnet IKER.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkning for ulike scenarioer

Legemiddelverket har regnet på budsjettvirkninger for 3 scenarioer:

1. Budsjettvirkningene av at Ofev blir besluttet innført for hele pasientgruppen med PF-ILD.
2. Budsjettvirkninger av at Ofev blir besluttet ikke innført for ikke-IPF PF-ILD-pasienter, men bruken til pasienter med IPF fortsetter med tilsvarende økning som observert siden 2015.
3. Budsjettvirkninger av at Ofev blir besluttet ikke innført for hele pasientgruppen med PF-ILD, herunder følgelig en utfasing av Ofev til pasienter med IPF over tid.

Legemiddelutgiftene i budsjettanalysen for ikke-IPF PF-ILD-pasienter er basert på en årskostnad produsert av budsjettmodellen innsendt fra BI, på ca. 322 000 NOK med maksimal AUP inkl.mva.

Legemiddelverket har estimert at opp mot 400 nye pasienter vil være aktuell for behandling med Ofev innenfor den fullstendige indikasjonsordlyden (PF-ILD), dette kommer i tillegg til de eksisterende pasientene som utgjorde 318 pasienter med IPF i 2020.

Basert på data og antagelser er det i budsjettscenario 1 estimert at å behandle aktuelle pasienter med Ofev (nintedanib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 210 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Pris	Budsjettkonsekvens
Maks AUP inkl. mva	210 000 000 NOK

Tilbudt avtalepris mottatt 25.03.2022 inkl. mva	
--	--

For budsjettscenario 2 er det estimert at å videreføre behandlingen for pasienter med IPF vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 85 millioner NOK inkl.mva. i det femte budsjettåret.

For budsjettscenario 3 er det estimert at ikke å innføre Ofev (nintedanib) til nye pasienter, og følgelig å fase ut behandling med Ofev (nintedanib) til pasienter IPF vil ha en synkende budsjettkonsekvens, hvor det i det femte budsjettåret vil være en legemiddelutgift på ca. 17 millioner NOK inkl.mva.

Beregningene for scenario 2 og 3 oppdateres ikke med tilbudt avtalepris.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Ofev blir besluttet tatt i bruk til tilbudt avtalepris i Beslutningsforum 26.09.2022, kan Ofev tas i bruk til behandling av (ikke-IPF PF-ILD) fra 01.11.2022.

[Redacted text block]

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige:

[Innført til behandling for IPF](#) 22.05.2015.

Ingen informasjon om øvrige indikasjonsutvidelse PF-ILD

Danmark:

[Innført til behandling av PF-ILD](#), 24.02.2022 med definerte [start og stoppkriterier](#).

Opstarts- og stoppkriterier:

Fagudvalget foreslår, at nintedanib kan tilbydes til pasienter, som oppfyller én af nedenstående progressionskriterier inden for de sidste 24 måneder, hvilket er i henhold til inklusionskriterierne i INBUILD-studiet. Derudover skal patienterne have progression af lungefibrose på førstelinjebehandling med immunmodulerende lægemidler eller udvikling af uacceptable bivirkninger.

Progressionskriterier inden for de sidste 24 måneder på trods af standardbehandling:

- *relativt fald i FVC > 10 % af forventet normalværdi*
- *relativt fald i FVC > 5- < 10 % af forventet normalværdi samtidig med forværring af respiratoriske symptomer eller forværret fibrose på HRCT*
- *forværring af respiratoriske symptomer samtidig med forværret fibrose på HRCT.*

For en selekteret mindre gruppe af patienter med progressiv fibrose, som har overvejende fibrotisk sygdom uden betydelig inflammation bedømt på HRCT +/- patologi, er det oplagt, at nintedanib kan anvendes som førstelinjebehandling

Fagudvalget foreslår, at behandling bør stoppes:

- ved lungetransplantation
- ved kronisk lungenesvikt (behov for døgn-ilttilskud) og dårlig performansstatus 3 eller 4
- ved et FVC-fald på samlet set > 10 % i løbet af et år (målt ved 3 uafhængige målinger), trods stabilt indtag af nintedanib

Skottland:

[Innført til behandling for IPF](#) 12.10.2015.

[Innført til behandling av PF-ILD](#) av andre årsaker enn IPF 07.07.2021. *This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.*

England:

[Innført til behandling av IPF](#) 27.01.2016, med begrensninger. *Nintedanib is recommended as an option for treating idiopathic pulmonary fibrosis, only if:*

- *the person has a forced vital capacity (FVC) between 50% and 80% of predicted*
- *the company provides nintedanib with the discount agreed in the patient access scheme and*
- *treatment is stopped if disease progresses (a confirmed decline in percent predicted FVC of 10% or more) in any 12month period*

[Innført til behandling av PF-ILD](#), 17.11.2021

Vurdering fra fagdirektørene

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

Progressivt fibroserende interstitielle lungesykdommer, forkortet PF-ILD, er en fellesbetegnelse for en sykdomsgruppe interstitielle lungesykdommer. Sykdommene medfører gradvis økende fibrose i lungevevet og tap av lungefunksjon. På grunn av tap i lungefunksjon opplever pasientene en stadig forverring av åndenød, redusert livskvalitet og har risiko for tidlig død. PF-ILD omfatter mange ulike underliggende lidelser, og alvorlighetsgraden i pasientgruppen varierer derfor.

Nintedanib (Ofev) har godkjent indikasjon til behandling av den progressive, fibroserende interstitielle lungesykdommen, idiopatisk lungefibrose (IPF). Nintedanib (Ofev) blokkerer aktiviteten til enzymet tyrokinase, som er involvert i dannelsen av arrvev i lungene. Det var 318 personer som benyttet nintedanib i på indikasjonen IPF i 2020. Denne metodevurderingen gjelder indikasjonsutvidelse til å gjelde behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom (PF-ILD), uavhengig av bakenforliggende årsak.

Resultatene fra studiene som ligger til grunn for metodevurderingen, viser at effekten av nintedanib er bedre enn placebo og reduserer tap av lungefunksjon for pasienter med progressiv fibroserende interstitiell lungesykdom. Siden behandling med nintedanib reduserer hastigheten på tap av lungefunksjon, vil det kunne gå lenger tid før pasientene har behov for lungetransplantasjon eller at lungefunksjonen blir så dårlig at pasientene dør.

Legemiddelverket har beregnet at merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår ved å ta i bruk Ofev (nintedanib) til behandling av ikke-IPF PF-ILD, med tilbudt avtalepris, er på om lag [REDACTED]. Resultatene for kostnadseffektivitet kan forventes å representere sykdomsprosessen progressiv lungefibrose. [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at nintedanib (Ofev) ikke innføres til behandling av andre kronisk fibroserende interstitielle lungesykdommer med en progressiv fenotype hos voksne (ikke-IPF PF-ILD).

Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte nytten.

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 Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2019_136 Nintedanib Ofev progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom metodevurdering offentlig versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

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/konst. fagdirektør Henrik Sandbu

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

Oslo, 11.04.2022

Sak til beslutning: ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 11.04.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

ID2019_136: Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemeter.no	14.11.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.01.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	15.01.2015 og 13.07.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	19.12.2019
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02.07.2020, 10.09.2020, 04.03.2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14.08.2020, 16.12.2020, 11.06.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16.12.2020
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	08.10.2021
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	297 dager hvorav 100 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 197 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	27.08.2021 Endelig rapport mottatt: 11.10.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.09.2021
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	25.03.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	04.04.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	221 dager hvorav 204 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 17 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	04.04.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.04.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

Notat

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	Henrik Sandbu

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler**Dato:** 04.04.2022

ID2019_136: Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom

Bakgrunn

Vi viser til metodevurdering datert 08.10.2021 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av nintedanib til behandling av kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom med en progressiv fenotype (PF-ILD) i henhold til bestilling ID2019_136, og godkjent preparatomtale.

Finansieringsansvaret for nintedanib ble overført fra folketrygden til de regionale helseforetakene i 2019 og er allerede tatt i bruk for fenotypen idiopatisk lungefibrose (IPF) uten en metodevurdering. Ofev er nå indisert for PF-ILD uavhengig av bakenforliggende årsak. IPF er en av flere mulige underliggende årsaker til PF-ILD og inngår i pasientpopulasjonen omfattet av bestilling fra Bestillerforum og metodevurdering utført av Legemiddelverket.

Den helseøkonomiske modellen som Legemiddelverket har vurdert er basert på effektdokumentasjon som omfatter ikke-IPF PF-ILD pasienter. Effektdokumentasjon for IPF er også levert inn og Legemiddelverket vurderer at effektdokumentasjonen på progressiv fibrose er sammenlignbar på tvers av fenotyper og at resultatet kan generaliseres til IPF-pasienter.

Pristilbud

Boehringer-Ingelheim har 25.03.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
197927	Ofev, tablett 100 mg (60stk)	15 903,90	
484271	Ofev, tablett, 150 mg (60stk)	28 435,60	



Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 150 mg to ganger daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Ofev er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår av nintedanib (Ofev) sammenlignet med ingen aktiv behandling.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	960 000 NOK/QALY
Tilbudt avtalepris mottatt 25.03.2022 uten mva	[REDACTED]

Legemiddelverket har beregnet alvorlighetsgrad med utgangspunkt i dagens behandling, som tilsier et absolutt prognosetap for PF-ILD på ca. 12 kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Det er stor variasjon i gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt og progresjon av sykdomsforløpet både innad i og mellom de ulike underliggende diagnosene som skaper usikkerhet i APT-estimatene. I tillegg er det i klinisk praksis ikke en entydig definisjon på når en pasient med ILD defineres å ha progressiv fibrose (PF).

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at opp mot 400 nye pasienter vil være aktuell for behandling med Ofev, dette kommer i tillegg til de eksisterende pasientene som utgjorde 318 pasienter med IPF i 2020.

Pris	Budsjettkonsekvens
Maks AUP inkl. mva	210 000 000 NOK
Tilbudt avtalepris mottatt 25.03.2022 inkl. mva	[REDACTED]

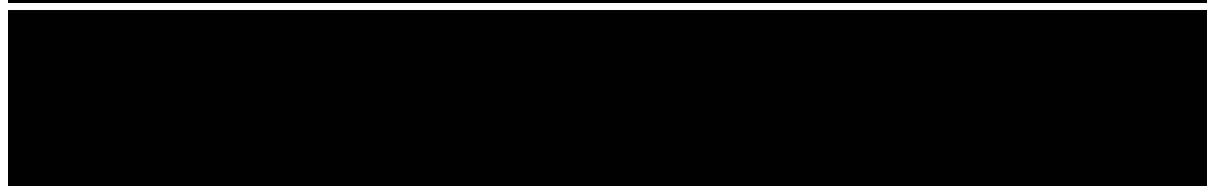
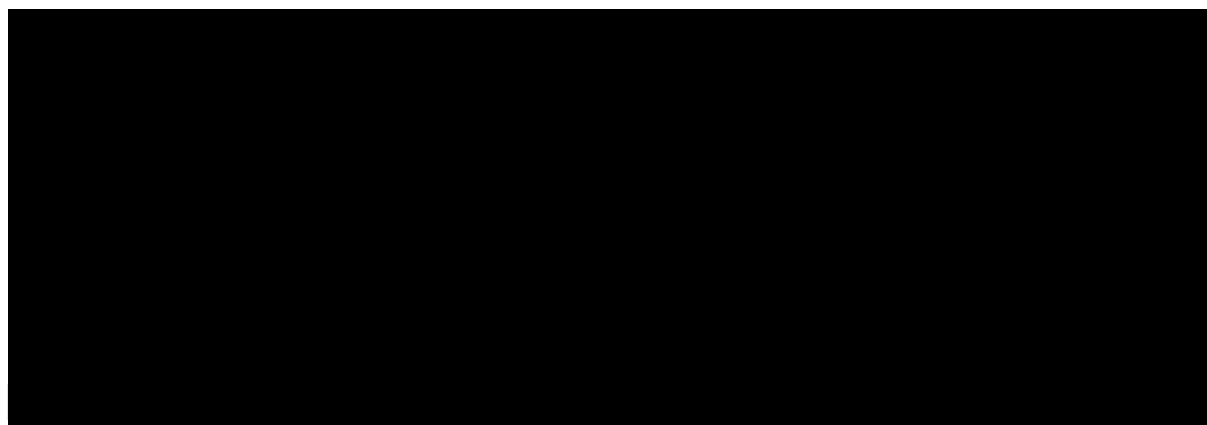
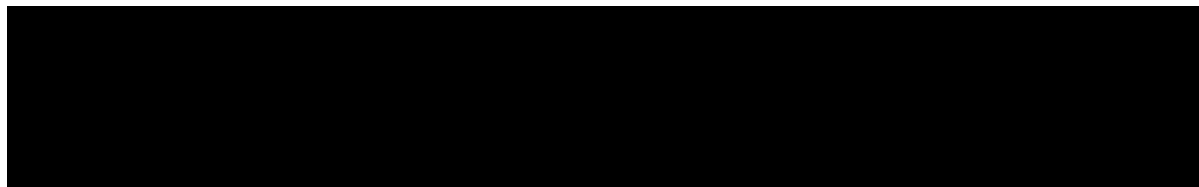
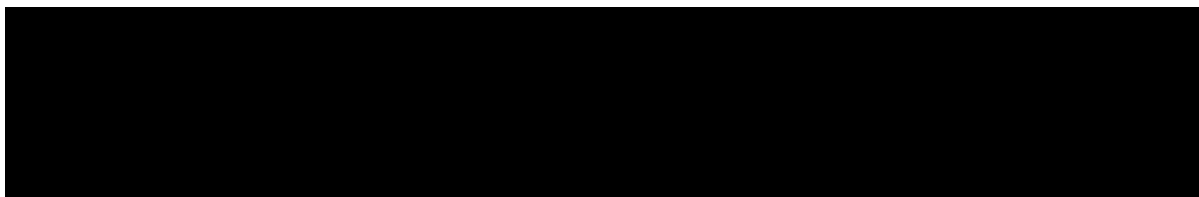
I tillegg har Legemiddelverket beregnet to scenarioer for budsjettkonsekvensen dersom Ofev ikke innføres, men fortsatt brukes til eksisterende pasienter. Disse beregningene oppdateres ikke med tilbudt avtalepris.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Ofev blir besluttet tatt i bruk til tilbudt avtalepris i Beslutningsforum 25.04.2022, kan Ofev tas i bruk til behandling av PF-ILD fra 01.06.2022.

Ofev har fra før inngitt anbudspris i anskaffelsen 2199g Sjeldne sykdommer med oppstart 01.04.22.





Informasjon om refusjon av nintedanib (Ofev) i andre land

Sverige:

[Innført til behandling for IPF](#) 22.05.2015.

Ingen informasjon om øvrige indikasjonsutvidelse PF-ILD

Danmark:

[Innført til behandling av PF-ILD](#), 24.02.2022 med definerte [start og stoppkriterier](#).

Skottland:

[Innført til behandling for IPF](#) 12.10.2015.

[Innført til behandling av PF-ILD](#) av andre årsaker enn IPF 07.07.2021. *This advice applies only in the context of an approved NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) arrangement delivering the cost-effectiveness results upon which the decision was based, or a PAS/ list price that is equivalent or lower.*

England:

[Innført til behandling av IPF](#) 27.01.2016, med begrensninger. *Nintedanib is recommended as an option for treating idiopathic pulmonary fibrosis, only if:*

- *the person has a forced vital capacity (FVC) between 50% and 80% of predicted*
- *the company provides nintedanib with the discount agreed in the patient access scheme and*



- *treatment is stopped if disease progresses (a confirmed decline in percent predicted FVC of 10% or more) in any 12-month period*

[Innført til behandling av PF-ILD](#), 17.11.2021

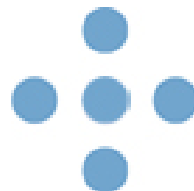
Oppsummering

Legemiddelverket har beregnet at merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår ved å ta i bruk Ofev (nintedanib) til behandling av PF-ILD, med tilbudt avtalepris, er på ca [REDACTED]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Sivertsen
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	27.08.2021	Endelig rapport mottatt 11.10.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	03.09.2021	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	25.03.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	04.04.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	221 dager hvorav 204 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 17 dager.	



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 116 – 2022 ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive 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 ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive pasienter.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Fedratinib (Inrebic) innføres til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive pasienter.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av nye onkologianbud.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive pasienter.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 15.09.2022

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

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

ID2021_140 Fedratinib (Inrebec) til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive pasienter

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at fedratinib (Inrebec) innføres til behandling av primær myelofibrose, post polycytemia vera myelofibrose eller post essensiell trombocytose myelofibrose for JAK-hemmer-naive pasienter.

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

Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av nye onkologianbud.

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 har gjennomført en forenklet metodevurdering av Inrebic (fedratinib). Legemiddelverket har oppsummert (ikke vurdert) effekt og sikkerhet i henhold til *ID2021_140 Fedratinib til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK-hemmer-naive pasienter*, og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Bristol Myers Squibb (BMS).

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Myelofibrose (MF) er en malign myeloproliferativ sykdom. Myeloproliferative sykdommer er en samlebetegnelse for flere beinmargssykdommer. Primær MF tilhører gruppen myeloproliferative neoplasier (MPN), som blant annet omfatter polycytemia vera (PV) og essensiell trombocytomi (ET). Dette er klonale sykdommer som oppstår i pluripotente hematopoietiske stamceller, og gir en uregulert økning i antallet røde blodceller, hvite blodceller eller blodplater, alene eller i kombinasjon. En økt mengde blodceller disponerer for blodpropper, og de myeloproliferative sykdommene medfører økt forekomst av tromboemboliske følgetilstander (hjerteinfarkt, hjerneinfarkt og venetrombose). Økt produksjon av blodceller i beinmargen fører til at beinmargen gradvis blir erstattet av bindevev (beinmargsfibrose) og mister evnen til å danne blodceller. Mangel på erytrocytter (anemi) gir symptomer som slapphet, tung pust og blekhet. Mangel på leukocytter (leukopeni) gir økt risiko for infeksjoner. Mangel på trombocytter (trombocytopeni) gir blødninger i slimhinner og hud. Stamcellene kan etter hvert begynne å danne blodceller utenfor beinmargen, som i lever og milt (ekstramedullær hematopoiese), og mange får forstørret milt (splenomegali). Dette kan gi symptomer som vekttap, tidlig metthetsfølelse og magesmerte. Andre sykdomsrelaterte symptomer er feber, nattesvette, hudkløe og ben-/skjelettsmerter.

På sikt kan de myeloproliferative sykdommene transformere til akutt myelogen leukemi (AML). Risikoen for transformasjon til AML varierer mellom de ulike MPN-undergruppene, og den er høyest ved primær MF, hvor den estimeres til å være om lag 10-20 % etter 10 år. Det er overlappende kliniske trekk ved de enkelte MPN-undergruppene, men det er likevel stor variasjon mellom dem. De beslektede sykdommene polycytemia vera og essensiell trombocytomi kan på sikt også transformere til MF og kalles da post-polycytemia vera MF eller post-essensiell trombocytomi MF. Disse klassifiseres som sekundær MF. MF kan altså presentere i form av primær MF eller som sekundær MF.

Ved myeloproliferative neoplasier er det funnet en rekke gjensidig ekskluderende mutasjoner, f.eks. mutasjoner i genet som koder for Janus kinase 2 (JAK2). Ved primær MF finnes JAK2 V617F-mutasjonen hos 65 % av pasientene. JAK2-signalveien er viktig i hematopoietiske celler uavhengig av om JAK2-genet er mutert eller ikke.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering og har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighet i denne metodevurderingen. I en metodevurdering av Jakavi til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon, beregnet Legemiddelverket et absolutt prognosetap på om lag 16 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 300 pasienter er aktuelle for behandling med fedratinib hvert år i Norge.

Behandling med fedratinib

Indikasjon

Fedratinib er indisert til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer hos voksne pasienter med primær myelofibrose, post-polycytemia vera myelofibrose eller post-essensiell trombocytomi myelofibrose, som er Janus kinase (JAK)-hemmer-naive, eller har blitt behandlet med ruxolitinib.

Denne metodevurderingen gjelder kun pasientpopulasjonen som er JAK-hemmer-naive. Pasientpopulasjonen som tidligere har blitt behandlet med ruxolitinib dekkes av oppdrag ID2020_065, men er foreløpig ikke metodevurdert.

Virkningsmekanisme

Fedratinib er en kinasehemmer med aktivitet mot villtype og mutasjonsaktivert Janus kinase 2 (JAK2) og FMS-liknende tyrosinkinase 3 (FLT3). Fedratinib er en selektiv JAK2-hemmer og virker hemmende på malign celleproliferasjon in vitro og in vivo.

Dosering

Anbefalt dose av fedratinib er 400 mg per oralt én gang daglig. Behandlingen kan fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av den.

Bivirkninger

De hyppigste ikke-hematologiske bivirkningene er diaré, kvalme og oppkast. De hyppigste hematologiske bivirkningene er anemi og trombocytopeni. De vanligste alvorlige bivirkningene er anemi og diaré. Permanent seponering på grunn av bivirkning uansett årsak forekom i kliniske studier hos 24 % av pasientene.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Inrebic.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Behandlingen av MF er beskrevet i [Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Den diagnostiske utredningen krever mutasjonsanalyser (JAK2, MPL og calreticulin) og beinmargsbiopsi.

Allogen stamcelletransplantasjon er den eneste livsforlengende og mulig kurative behandlingen, og dette vurderes hos pasienter som er egnet for transplantasjon, hvis leveutsiktene er mindre enn 5 år. For pasienter som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon er behandlingen symptomrettet og palliativ. Til behandling av splenomegali, konstitusjonelle symptomer og/eller kontroll av trombocytose/ leukocytose er hydroksyurea (hydroksykarbamid) førstevalg til eldre pasienter som ikke er transplantasjonskandidater. Det anbefales tilbakeholdenhet ved bruk av hydroksyurea hos pasienter <65 år. Interferon-alfa er førstevalg til yngre pasienter som ikke er umiddelbare kandidater for transplantasjon, og pasienten bør være i tidlig fase av sykdommen.

Ruksolitinib (Jakavi) er alternativ som andrelinje-behandling, dvs. til pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av hydroksyurea eller interferon-alfa i tidlig fase av sykdommen.

Jakavi (ruksolitinib) har vært i bruk i Norge siden 2012 i behandling av myelofibrose.

Finansieringsansvaret ble overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten 1. mai 2017. Jakavi er metodevurdert og ble besluttet innført av Beslutningsforum den 21.09.2020, til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet av fedratinib er hovedsakelig basert på JAKARTA-studien som var en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie hos pasienter med intermediær-2 eller høyrisiko MF som var JAK-hemmer naive (n=289). Behandlingen i studien skulle gis i minimum 6 sammenhengende behandlingssykluser (én behandlingssyklus var av 28 dagers varighet), eller til sykdomsprogresjon/-tilbakefall eller uakseptabel toksisitet, eller til pasienten av andre grunner prematurt avsluttet behandlingen og/eller deltakelse i studien.

Det primære effektendepunktet var andel pasienter som oppnådde minst 35 % reduksjon i miltstørrelse (volum) ved uke 24, målt ved hjelp av MR eller CT, og bekreftet 4 uker senere. Andelen pasienter som oppnådde det primære effektendepunktet var signifikant høyere for fedratinib sammenliknet med placebo; med 35 av 96 pasienter (36 %) i fedratinib-gruppen versus 1 av 96 pasienter (1 %) i placebo-gruppen. Det viktigste sekundære effektendepunktet var andel pasienter som hadde minst 50 % reduksjon i total symptomskår ved uke 24. Andelen pasienter som oppnådde

dette sekundære effektendepunktet var signifikant høyere for fedratinib sammenliknet med placebo; med 33 av 91 pasienter (36 %) i fedratinib-gruppen versus 6 av 85 pasienter (7 %) i placebo-gruppen. Det foreligger ikke analyser av de sekundære effektendepunktene OS eller PFS.

Det har senere blitt publisert oppdaterte analyser av data fra JAKARTA-studien. Median behandlingsslengde med fedratinib 400 mg samlet sett var 15,5 måneder, mens median behandlingsslengde med placebo var 6 måneder. De oppdaterte analysene endrer ikke på effektdokumentasjonen i nevneverdiggrad i forhold til det som ble presentert i den opprinnelige publikasjonen fra studien.

BMS har også sendt inn dokumentasjon for å belyse den relative effekten av fedratinib versus ruksolitinib hos pasienter med myelofibrose. I mangel av direkte sammenliknende studier, er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC). Det ble vurdert at det var nødvendig å presentere den relative effekten av fedratinib versus ruksolitinib i en justert analyse (MAIC) på grunn av at de inkluderte studien ikke var tilstrekkelig homogene. Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering og validering av den innsendte ITC/MAIC, men presenterer en kort oppsummering av resultatene som framkommer av denne. Når det gjelder effektendepunktet «andel pasienter som hadde ≥ 35 % reduksjon i miltstørrelse (volum)», viser analyseresultatene en numerisk bedre effekt av fedratinib sammenliknet med ruksolitinib, med en estimert forskjell i sannsynlighet for å oppnå dette effektendepunktet (risk difference; RD) på 14,7 % (95 % KI: 2,4-27,1). Når det gjelder effektendepunktet «andel pasienter som hadde ≥ 50 % reduksjon i total symptomskår (TSS)» er forskjellen noe mindre, med en risikoforskjell (RD) på -10,1 % (95 % KI: -25,9-5,7).

Det er imidlertid viktig å merke seg at disse analysene er post hoc analyser, som i forkant ikke har blitt gitt styrke nok til å vise statistisk signifikante resultater. Resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet.

Når det gjelder forskjell i forekomst av bivirkninger mellom fedratinib og ruksolitinib, er det noen bivirkninger som tydelig skiller seg ut med en høyere forekomst hos pasienter som er behandlet med fedratinib sammenliknet med ruksolitinib, nemlig gastrointestinale bivirkninger som kvalme, oppkast og diaré. Det kan ikke utelukkes at dette vil kunne påvirke bruken av fedratinib i klinisk praksis, og det er anbefalt at profylaktisk antiemetika benyttes de første 8 ukene av behandlingen med fedratinib og fortsettes deretter dersom det er behov. For mer utfyllende beskrivelse av bivirkningene henvises det til metodevurderingen side 22.

Helseøkonomi

I åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (LIS 2207 Onkologi) er fedratinib og ruksolitinib ansett som faglig likeverdige legemidler og sammenliknet med hverandre til behandling av myelofibrose.

Pristilbud

Bristol-Myers Squibb har 24.6.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
416887	Inrebic, Kapsel, 100 mg, 120 stk	61926,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP og 753 434 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 400 mg én gang daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Inrebic er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Tabellen under viser kostnad for behandling med henholdsvis Inrebic og Jakavi med avtalt pris for Jakavi og tilbudt pris for Inrebic:

Legemiddel	Månedskostnad i LIS-AUP pr pasient (NOK)	Dosering
Fedratinib (Inrebic)		400 mg 1 gang daglig per oralt
Ruksolitinib (Jakavi)		20 mg 2 ganger daglig per oralt

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Inrebic besluttet innført i Beslutningsforum 26.09.2022, kan ny pris tre i kraft i forbindelse med start av avtaleperiode LIS2207, planlagt til 1.12.2022.

Informasjon om refusjon av fedratinib (Inrebic) i andre land

Sverige: TLV har besluttet at «Inrebic ska ingå i högkostnadsskyddet med begränsad subvention för behandling av patienter som har intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som inte tidigare behandlats med JAK-hämmare.» (27.8.2021)¹

Danmark: Medicinrådet anbefaler fedratinib til behandling af patienter med kræftsygdommen symptomgivende myelofibrose, der ikke tidligere er behandlet med en anden JAK-hæmmer. (20.4.2022)²

England (NICE/NHS): ingen informasjon om JAK-naive pasienter, Fedratinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating disease-related splenomegaly or symptoms of primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythaemia myelofibrosis in adults. It is recommended only if they have previously had ruxolitinib. (16.12.2021)³

Vurdering fra fagdirektørene

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

Myelofibrose (MF) er en malign myeloproliferativ sykdom. Myeloproliferative sykdommer er en samlebetegnelse for flere beinmargssykdommer. Primær MF tilhører gruppen myeloproliferative neoplasier (MPN), som blant annet omfatter polycytemia vera (PV) og essensiell trombocytomi (ET). PV og ET kan på sikt også transformere til MF og kalles da post-polycytemia vera MF eller post-essensiell trombocytomi MF. Myelofibrose er en alvorlig sykdom og absolutt prognosetap (APT) er i en tidligere metodevurdering beregnet til ca. 16 QALY. Det antas at 300 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med fedratinib.

Fedratinib er en selektiv JAK2-hemmer og virker hemmende på malign celleproliferasjon in vitro og in vivo.

¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-08-27-inrebic-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e-h/fedratinib-inrebic-myelofibrose>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA756/chapter/1-Recommendations>

Dokumentasjon for effekt og sikkerhet av fedratinib er hovedsakelig basert på JAKARTA-studien som var en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert, fase III-studie hos pasienter med intermediær-2 eller høyrisiko MF som var JAK-hemmer naive (n=289). Resultatene fra studien viste at Inrebic reduserte miltstørrelse og symptomer ved myelofibrose. I tillegg har BMS levert en indirekte sammenligning av ruxsolutinib og fedratinib. Fedratinib viser en numerisk bedre effekt sammenliknet med ruxsolutinib på effektendepunktet «andel pasienter som hadde ≥ 35 % reduksjon i miltstørrelse. Det er betydelig høyere forekomst av kvalme, oppkast og diaré ved bruk av fedratinib sammenliknet med ruxsolutinib. Dette vil kunne ha betydning for valg av behandling i klinisk praksis.

I åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (LIS 2207 Onkologi) er fedratinib og ruxsolutinib ansett som faglig likeverdige legemidler og sammenliknet med hverandre til behandling av myelofibrose. Med de tilbudte prisene er [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at fedratinib (Inrebec) innføres til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK-hemmer-naive pasienter.

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

Behandlingen kan tas i bruk ved oppstart av nye onkologianbud.

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 Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2021 140](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 11.08.2022

Sak til beslutning: ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK hemmer-naive pasienter.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) til behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK hemmer-naive pasienter.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 11.08.2022 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

ID2021_140 Fedratinib (Inrebic) – Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK hemmer-naive pasienter

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	22.11.2022
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.11.2021 - 23.05.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	08.02.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	02.12.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	17.01.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	04.07.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	168 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 168 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	20.06.2022 - endelig rapport 04.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	24.06.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	05.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	47 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 11 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 32 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	08.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 5. august 2022

ID2021_140: Fedratinib (Inrebic) – Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycytemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK hemmer-naive pasienter

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets forenklede metodevurdering av 4.7.2022. Legemiddelverket har oppsummert (ikke vurdert) effekt og sikkerhet ved bruk av fedratinib (Inrebic) i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale.

Behandlingen av myelofibrose (MF) er beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer»

Ruksolitinib (Jakavi) har vært i bruk i Norge siden 2012 i behandlingen av MF. Jakavi er metodevurdert og ble besluttet innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder (21.09.2020), til «behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose», i henhold til markedsføringstillatelsen.

I åpen anbudskonkurranse LIS2207 om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (LIS 2207 Onkologi) er fedratinib og ruksolitinib ansett som faglig likeverdige legemidler og sammenliknet med hverandre til behandling av myelofibrose.

Om lag 300 pasienter er aktuelle for behandling med Inrebic hvert år i Norge.

Pristilbud

Bristol-Myers Squibb har 24.6.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
416887	Inrebic, Kapsel, 100 mg, 120 stk	61926,10 NOK	



Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP og 753 434 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet med dosering 400 mg én gang daglig i henhold til SPC. Månedskostnaden for Inrebic er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er utført en indirekte sammenlikning (ITC) av fedratinib og ruksolitinib. Det ble vurdert at det var nødvendig å presentere den relative effekten av fedratinib versus ruksolitinib i en justert analyse (MAIC) på grunn av at de inkluderte studien ikke var tilstrekkelig homogene. Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering og validering av den innsendte ITC/MAIC, men presenterer likevel en kort oppsummering av resultatene som framkommer av denne.

Legemiddelverket skriver:

Når det gjelder effektendepunktet «andel pasienter som hadde ≥ 35 % reduksjon i miltstørrelse (volum)», viser analyseresultatene en numerisk bedre effekt av fedratinib sammenliknet med ruksolitinib, med en estimert forskjell i sannsynlighet for å oppnå dette effektendepunktet (risk difference; RD) på 14,7 % (95 % KI: 2,4-27,1). Når det gjelder effektendepunktet «andel pasienter som hadde ≥ 50 % reduksjon i total symptomskår (TSS)» er forskjellen noe mindre, med en risikoforskjell (RD) på -10,1 % (95 % KI: -25,9-5,7).

Det er imidlertid viktig å merke seg at disse analysene er post hoc analyser, som i forkant ikke har blitt gitt styrke nok til å vise statistisk signifikante resultater. Resultatene bør derfor tolkes med forsiktighet.

Når det gjelder forskjell i forekomst av bivirkninger mellom fedratinib og ruksolitinib, er det noen bivirkninger som tydelig skiller seg ut med en høyere forekomst hos pasienter som er behandlet med fedratinib sammenliknet med ruksolitinib, nemlig gastrointestinale bivirkninger som kvalme, oppkast og diaré (uavhengig av alvorlighetsgrad). Det kan ikke utelukkes at dette vil kunne påvirke bruken av fedratinib i klinisk praksis, og det er da også anbefalt at profylaktisk antiemetika benyttes de første 8 ukene av behandlingen med fedratinib og fortsettes deretter som klinisk indisert.

Tabellen under viser kostnad for behandling med henholdsvis Inrebic og Jakavi med avtalt pris for Jakavi og tilbudt pris for Inrebic:

Legemiddel	Månedskostnad i LIS-AUP pr pasient (NOK)	Dosering og admin.form
Fedratinib (Inrebic)	[REDACTED]	400 mg 1 gang daglig (p.o.)
Ruksolitinib (Jakavi)	[REDACTED]	20 mg 2 ganger daglig (p.o.)

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvens. [REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

I åpen anbudskonkurranse LIS2207 om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (LIS 2207 Onkologi) er fedratinib og ruksolitinib ansett som faglig likeverdige legemidler og sammenliknet med hverandre til behandling av myelofibrose. Dersom Inrebic besluttet innført i



Beslutningsforum 29.8.2022, kan ny pris tre i kraft i forbindelse med start av avtaleperiode LIS2207, planlagt 1.12.2022.

Informasjon om refusjon av fedratinib (Inrebic) i andre land

Sverige: TLV har besluttet at «Inrebic ska ingå i högkostnadsskyddet med begränsad subvention för behandling av patienter som har intermediärrisk-2 eller högrisk myelofibros och som inte tidigare behandlats med JAK-hämmare.» (27.8.2021)¹

Danmark: Medicinrådet anbefaler fedratinib til behandling af patienter med kræftsygdommen symptomgivende myelofibrose, der ikke tidligere er behandlet med en anden JAK-hæmmer. (20.4.2022)²

England (NICE/NHS): ingen informasjon om JAK-naive pasienter, Fedratinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating disease-related splenomegaly or symptoms of primary myelofibrosis, post-polycythaemia vera myelofibrosis or post-essential thrombocythaemia myelofibrosis in adults. It is recommended only if they have previously had ruxolitinib. (16.12.2021)³

Oppsummering

Legemiddelverket sin korte oppsummering av den relative effekten av fedratinib versus ruxolitinib, viser en numerisk bedre effekt av fedratinib sammenliknet med ruxolitinib på reduksjon i miltstørrelse. På endepunktet reduksjon i total symptomskår var det en mindre forskjell i favør av ruxolitinib. Når det gjelder forskjell i forekomst av bivirkninger mellom fedratinib og ruxolitinib, er det noen bivirkninger som tydelig skiller seg ut med en høyere forekomst hos pasienter som er behandlet med fedratinib sammenliknet med ruxolitinib. Legemiddelverket skriver at resultatene bør tolkes med forsiktighet.

I åpen anbudskonkurranse LIS2207 om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (LIS 2207 Onkologi) er fedratinib og ruxolitinib ansett som faglig likeverdige legemidler og sammenliknet med hverandre til behandling av myelofibrose.

Dersom Inrebic besluttet innført i Beslutningsforum 29.8.2022, kan ny pris tre i kraft i forbindelse med start av avtaleperiode LIS2207, planlagt 1.12.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

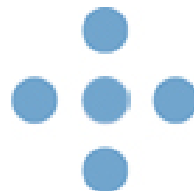
¹ <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2021-08-27-inrebic-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

² <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e-h/fedratinib-inrebic-myelofibrose>

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA756/chapter/1-Recommendations>



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	20.6.2022	Endelig rapport 4.7.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.6.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	24.6.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	5.8.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	47 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 11 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 32 dager.	



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 117 – 2022 ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

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. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere

behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

2. Prisen på kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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

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

ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometrie-karsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Prisen på kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en hurtig metodevurdering. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestilling *ID2021_080 pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling*, og godkjente preparatomtaler. Vurderingen tar

utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av MSD. MSD representerer også legemiddelfirma Esai som markedsfører Lenvima.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Endometriekreft er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. I 2020 var det registrert 764 nye tilfeller av endometriekreft i Norge og 91 kvinner døde samme år av sykdommen. Sykdommen rammer kvinner i aldersgruppen 65 til 69 år, og oppstår sjeldent hos kvinner yngre enn 40 år. Endometriekreft deles inn i stadier i henhold til FIGO 1. Ved stadium I og II er tumor begrenset til livmor. Ved stadium III er det lokale og/eller regionale tumorspredninger. Ved stadium IV har kreftcellene spredd seg til bukhulen og via lymfesystemet til andre organer. Pasienter med stadium III/IV har avansert endometriekreft.

Statistikk for årene 2016-2020 viser at for alle typer og stadier av livmorkreft, lever om lag 86 % av kvinnene i 5 år eller mer etter stilt diagnose. 97 % av pasientene med tumor begrenset lokalt til livmor blir helbredet. Pasienter med avansert sykdom (stadium III/IV) har en 5-års overlevelse på henholdsvis 69 % og 41 %. Selv om endometriekreft som regel diagnostiseres tidlig og pasientene har høy totaloverlevelse, får ca. 20 % av pasientene residiv. Pasienter med avansert (stadium III/IV) eller tilbakevendende sykdom har dårlig prognose.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at alvorlighetsgraden ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 16 QALYs ved aktuell indikasjon.

Pasientgrunnlag i Norge

Kliniske eksperter anslår at 120-160 pasienter ved denne indikasjonen kan være aktuelle for behandling med Keytruda + Lenvima årlig i Norge. MSD har angitt et lavere anslag på 51 pasienter årlig.

Behandling med Keytruda + Lenvima

Indikasjon

Pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib til behandling av avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom hos voksne som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til PD-1-reseptoren og forsterker T-celleresponsen ved å blokkere bindingen til PD-L1 og PD-L2. Lenvatinib er en reseptortyrosinkinasehemmer som hemmer kinaseaktiviteten til flere typer vaskulær endotelvektsfaktor-reseptorer (VEGFR). I prekliniske studier har lenvatinib vist større antitumoraktivitet i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff sammenlignet med monoterapi.

Dosering

Anbefalt dose for lenvatinib er 20 mg oralt én gang daglig, kombinert med pembrolizumab enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke, administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Kombinasjonsbehandlingen gis inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon.

¹ The International Federation of Gynecology and Obstetrics

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene rapportert for kombinasjonsbehandlingen med lenvatinib og pembrolizumab er hypertensjon, diaré, hypotyreose, kvalme, redusert appetitt, oppkast, fatigue, vekttap, artralgi, proteinuri, forstoppelse, hodepine, urinveisinfeksjon, dysfoni, abdominalsmerter, asteni, palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, stomatitt, anemi, økt lipase, anemi og hypomagnesemi.

For utfyllende informasjon henvises det til preparatomtalene for Keytruda og Lenvima.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et [nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for gynekologisk kreft oppdatert i 2021. Endometriekreft behandles primært med kirurgi. Etter operasjon vurderes pasienten ut ifra stadium og risiko for residiv til hormon-, strålebehandling eller kjemoterapi. Det er ingen etablert klinisk standard for kjemoterapibehandling i andre linje. Kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel er som regel førstevalget, men enkeltstoffbehandling kan også være aktuelt. Det er usikkert om enkeltstoffbehandling har tilsvarende- eller mindre effekt enn kombinasjonsbehandling.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på den randomiserte fase III-studien KEYNOTE-775, der Keytruda i kombinasjon med Lenvima er sammenlignet med kjemoterapi (doksorubicin eller paklitaksel).

I studien ble det inkludert 827 pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekreft som hadde progrediert etter én eller to platinabaserte behandlinger. Behandling med pembrolizumab og lenvatinib fortsatte inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller for pembrolizumab et maksimum på 24 måneder.

Studien viste statistisk og klinisk signifikant bedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) med median PFS på 7,2 måneder i pembrolizumab/lenvatinib-gruppen mot 3,8 måneder i kjemoterapigruppen. For totaloverlevelse (OS) var det også signifikant bedre resultater med median OS på 18,3 måneder i pembrolizumab/ lenvatinib-gruppen mot 11,4 måneder i kjemoterapigruppen.

Studiens pasientpopulasjon anses som representativ for den forventede norske pasient-populasjonen, men i norsk klinisk praksis vil aktuell pasientpopulasjon hovedsakelig motta kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaksel. Etter konsultasjon med kliniske eksperter, mener Legemiddelverket at komparator fra KEYNOTE-775 likevel er relevant for norske forhold. De kliniske ekspertene vurderer at enkeltstoffbehandling har dårligere effekt enn kombinasjons-behandling med karboplatin og paklitaksel som er førstevalget for aktuell pasientpopulasjon i Norge. Effektestimatene til komparatorarmen i studien og analysen kan dermed være underestimert i forhold til behandlingspraksis i Norge.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er hovedsakelig de samme som i MSD sin basecase analyse, med noen endringer. Det vises til [metodevurderingen](#) fra side 50 for nærmere beskrivelse av forutsetningene og den helseøkonomiske modellen.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (hovedanalysen) gir en beregnet merkostnad for Keytruda + Lenvima sammenlignet med dagens standardbehandling på om lag 1,4 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) ved bruk av maksimal AUP eks. mva, og [REDACTED] ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP eks mva).

I scenario- og sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse har følgende faktorer størst betydning for resultatet: framskrivning av totaloverlevelse, legemiddelkostnadene, dose-intensitet og fjerning av maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder for Keytruda.

Legemiddelverkets vurdering

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men det kan ikke utelukkes at pasientene i komparatorarmen i studien er noe underbehandlet sammenlignet med norsk klinisk praksis. Det kan føre til at mereffekten av kombinasjonsbehandlingen er overestimert i analysen, noe som medfører at kostnaden per QALY som er beregnet i metodevurderingen vil være underestimert. Dette anses som den største usikkerheten i analysen.

OS og PFS data fra studien hadde en tilstrekkelig modenhet til å brukes i en helseøkonomisk analyse. Valg av mest plausibel OS-framskrivningskurve var utfordrende på grunn av mangel på langtids overlevelseshdata for den aktuelle pasientpopulasjonen. Resultater fra en ekstern enarmet fase Ib/ II studie av Keytruda + Lenvima med noe lengre oppfølgingstid hos en lignende pasientpopulasjon støtter kurvevalget i Legemiddelverkets hovedanalyse. Alternativ klinisk plausibel OS-framskrivningskurve vises i sensitivitetsanalyser. Det henvises til [metodevurderingen fra side 56](#) for nærmere beskrivelse.

En randomisert, fase III-studie som sammenlikner pembrolizumab og lenvatinib mot karboplatin og paklitaksel i førstelinje, er pågående og forventes ferdig i april 2023.

Pristilbud

MSD har 01.07.2022 bekreftet at følgende pris for Keytruda [REDACTED] skal legges til grunn for den videre prosessen. Eisai har 29.07.2022 tilbudt følgende pris for Lenvima.

Varenummer	Pakning	Maksimal AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl.mva.
585359	Keytruda 25 mg/ml, 1x4 ml	38 764,80 NOK	[REDACTED]
582004	Lenvima kapsler 4 mg, 30 stk	20 699,40 NOK	[REDACTED]
147902	Lenvima kapsler 10 mg, 30 stk	20 699,40 NOK	[REDACTED]

Dette tilsvarer en årskostnad for kombinasjonsbehandlingen på om lag 1 851 200 NOK med maks AUP og [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden for kombinasjonsbehandlingen er [REDACTED] med LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering Keytruda 200 mg intravenøst hver 3. uke og Lenvima 20 mg peroralt daglig i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Tabellen nedenfor viser beregnet merkostnad per vunnet kvalitetsjustert leveår (IKER) ved kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab/lenvatinib sammenlignet med kjemoterapi ved bruk av maksimal AUP og ved tilbudt LIS-AUP.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maksimal AUP uten mva.	1 444 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 29.07.2022 uten mva.	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser i det femte budsjettåret ved å ta i bruk pembrolizumab/lenvatinib til avansert endometriekarsinom i andrelinje.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	200 millioner NOK
Tilbudt LIS-AUP inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

[REDACTED] Dersom det blir besluttet i Beslutningsforum 29.08.2022 at kombinasjonen pembrolizumab/ lenvatinib kan innføres i spesialisthelsetjenesten til aktuell indikasjon, vil legemiddelkombinasjonen kunne forskrives fra 01.10.2022.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda)/lenvatinib (Lenvima) i andre land

Sverige: Indikasjonen omfattes ikke av NT-rådets generelle anbefaling for PD-1/PD-L1-hemmere. Det er angitt at NT-rådet kommer til å gi en anbefaling om bruken av kombinasjonsbehandlingen til aktuell indikasjon.²

Danmark: Søknad om metodevurdering er mottatt. Dato for Medicinrådets anbefaling er ikke fastlagt.³

Skottland (SMC): Under vurdering. Forventet publiseringsdato 10.10.2022. ⁴

England (NICE/NHS): Under vurdering. Forventet publiseringsdato 04.01.2023. ⁵

Vurdering fra fagdirektørene

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

Endometriekreft er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge og i 2020 var det registrert 764 nye tilfeller av endometriekreft i Norge og 91 kvinner døde samme år av sykdommen. Selv om endometriekreft som regel diagnostiseres tidlig og pasientene har høy totaloverlevelse, får om lag 20 % av pasientene residiv. Pasienter med avansert (stadium III/IV) eller tilbakevendende sykdom har dårlig prognose og det er beregnet et absolutt prognosetap på 16 QALYs for denne pasientgruppen. Det er antatt at 120-160 pasienter per år vil være aktuelle for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab/lenvatinib.

Effektdokumentasjonen er basert på den randomiserte fase III-studien KEYNOTE-775, som inkluderte 827 pasienter, der KeytrudaLenvima er sammenlignet med monoterapi doksorubicin eller paklitaksel. Studien viste signifikant og klinisk relevant bedring i både progresjonsfri overlevelse og

² [Keytruda \(pembrolizumab\) - Janusinfo.se](https://janusinfo.se)

³ [Lenvatinib \(Lenvima\) i komb. med pembrolizumab \(Keytruda\) \(medicinraadet.dk\)](https://medicinraadet.dk)

⁴ [pembrolizumab \(Keytruda\) \(scottishmedicines.org.uk\)](https://scottishmedicines.org.uk)

⁵ [Project information | Pembrolizumab with lenvatinib for previously treated advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer \[ID3811\] | Guidance | NICE](#)

totaloverlevelse. Monoterapi doksorubicin eller paklitaksel anses å ha dårligere effekt enn kombinasjonsbehandling (carboplatin/paklitaksel) som er førstevalget for aktuell pasientpopulasjon i Norge. Legemiddelverket mener derfor at det er sannsynlig at effektestimaterne til komparatorarmen i studien kan være noe undervurdert sammenlignet med det som kan forventes i norsk klinisk praksis, og at kostnaden per QALY som er beregnet i denne metodevurderingen dermed også kan være underestimert.

Legemiddelverket har beregnet en merkostnad for kombinasjonsbehandling med Keytruda/Lenvima per vunnet kvalitetsjustert leveår til [redacted] og en budsjett-konsekvens på [redacted] i det femte budsjettåret.

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) ikke innføres til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometrie-karsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Prisen på kombinasjonsbehandlingen er for høy i forhold til dokumentert klinisk nytte.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til [rapport ID2021_080](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 10.08.2022

Sak til beslutning: ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.08.2022 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

ID2021_080 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.05.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	21.06.2021 - 09.03.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	15.11.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21.06.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	09.12.2021
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	21.02.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket *	10.03.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	08.07.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	211 dager hvorav 17 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 194 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	07.06.2022 - endelig rapport 12.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	29.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	04.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	59 dager hvorav 30 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	05.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	08.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 04. august 2022

ID2021_080: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom, som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering datert 08.07.2022 hvor Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib i henhold til bestilling og godkjente preparatomtaler.

Endometriecarcinom utgår fra livmorslimhinnen, rammer først og fremst kvinner etter overgangsalderen og har en insidens på om lag 800 nye pasienter pr år i Norge. Kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med mener at mellom 120 og 160 pasienter pr år vil være aktuelle for kombinasjonsbehandling med pembrolizumab og lenvatinib til den aktuelle indikasjonen. MSD har angitt et lavere anslag på ca 51 pasienter årlig.

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som binder til PD-1-reseptoren og forsterker T-celleresponsen ved å blokkere bindingen til PD-L1 og PD-L2. Lenvatinib er en reseptortyrosinkinase-hemmer som hemmer kinaseaktiviteten til flere typer vaskulær endotelvektfaktor-reseptorer. I pre-kliniske studier har lenvatinib vist større antitumoraktivitet i kombinasjon med et anti-PD-1-antistoff sammenlignet med monoterapi.

Effektdokumentasjonen for kombinasjonsbehandlingen er basert på den randomiserte fase III-studien KEYNOTE-775, der pembrolizumab i kombinasjon med lenvatinib er sammenlignet med kjemoterapi (doksorubicin eller paklitaksel etter behandlerens valg). Studien viste signifikant bedring i progresjonsfri overlevelse (PFS) med median PFS 7,2 mnd i pembro/lenva-gruppen mot 3,8 mnd i kjemo-gruppen. For totaloverlevelse (OS) var det også signifikant bedre resultater med median OS 18,3 mnd i pembro/lenva-gruppen mot 11,4 mnd i kjemo-gruppen. Kliniske eksperter



Legemiddelverket har konsultert med bemerket at dagens praksis i Norge vil være kombinasjonsbehandling med karboplatin og paklitaxel, mens pasientene i komparatorarmen i KEYNOTE-775 kun fikk monoterapi, noe som kan gi dårligere effekt. Legemiddelverket har konkludert med at komparator fra KEYNOTE-775 er relevant nok for norske forhold men at det er sannsynlig at effektestimatene til komparatorarmen i studien kan være noe undervurdert. En randomisert, fase III-studie som sammenlikner pembrolizumab og lenvatinib mot karboplatin og paklitaxel i førstelinje, er pågående og forventes ferdig i april 2023.

Pristilbud

MSD har 01.07.2022 bekreftet at følgende pris for Keytruda [REDACTED] skal legges til grunn for den videre prosessen. Eisai har 29.07.2022 tilbudt følgende pris for Lenvima.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl.mva.
585359	Keytruda 25 mg/ml, 1x4 ml	38 764,80 NOK	[REDACTED]
582004	Lenvima kapsler 4 mg, 30 stk	20 699,40 NOK	
147902	Lenvima kapsler 10 mg, 30 stk	20 699,40 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad for kombinasjonsbehandlingen på om lag 1 851 200 NOK med maks AUP og [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden for kombinasjonsbehandlingen er [REDACTED] med LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering Keytruda 200 mg iv hver 3. uke og Lenvima 20 mg peroralt daglig i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap på ca 16 QALYs.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 444 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 29.07.2022 uten mva.	[REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser ved å ta i bruk pembrolizumab/lenvatinib til avansert endometriecarcinom i andrelinje.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	200 millioner NOK
Tilbudt LIS-AUP inkl. mva.	[REDACTED]



Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom det blir besluttet i Beslutningsforum 29.08.2022 at kombinasjonen pembrolizumab/ lenvatinib kan innføres i spesialisthelsetjenesten til aktuell indikasjon, vil legemiddelkombinasjonen kunne forskrives fra 01.10.2022.

Informasjon om refusjon av pembrolizumab (Keytruda)/lenvatinib (Lenvima) i andre land

Sverige: Indikasjonen omfattes ikke av NT-rådets generelle anbefaling for PD-1/PD-L1-hemmere. Det er angitt at NT-rådet kommer til å gi en anbefaling om bruken av kombinasjonsbehandlingen til aktuell indikasjon. ¹

Danmark: Søknad om metodevurdering er mottatt. Dato for Medicinrådets anbefaling er ikke fastlagt. ²

Skottland (SMC): Under vurdering. Forventet publiseringsdato 10.10.2022. ³

England (NICE/NHS): Under vurdering. Forventet publiseringsdato 04.01.2023. ⁴

Oppsummering

Dersom kombinasjonsbehandlingen med Keytruda og Lenvima til aktuell indikasjon innføres i Beslutningsforum 29.08.2022, kan behandlingen tas i bruk fra 01.10.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.06.2022	Endelig rapport: 12.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	30.06.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	29.07.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	04.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	59 dager hvorav 30 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette	



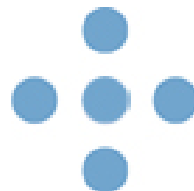
	innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 29 dager.
--	---

¹ [Keytruda \(pembrolizumab\) - Janusinfo.se](https://janusinfo.se)

² [Lenvatinib \(Lenvima\) i komb. med pembrolizumab \(Keytruda\) \(medicinraadet.dk\)](https://medicinraadet.dk)

³ [pembrolizumab \(Keytruda\) \(scottishmedicines.org.uk\)](https://scottishmedicines.org.uk)

⁴ [Project information | Pembrolizumab with lenvatinib for previously treated advanced, metastatic or recurrent endometrial cancer \[ID3811\] | Guidance | NICE](#)



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 118 – 2022 ID2020_067 Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere

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_067 Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.

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. Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin innføres til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.
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 01.11.2022.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_067 Tukatib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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_067 Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin innføres til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.11.2022.

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. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet i henhold til bestilling *ID2020_067 Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 anti-HER2 behandlingsregimer tidligere*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Seagen.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge, hvor den utgjør 20 % av tilfellene. I 2020 ble det diagnostisert 3455 nye tilfeller av brystkreft. Median alder ved diagnose er 62 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. Lokalt fremskreden/ lokalavansert brystkreft og metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene for brystkreft. Lokalt fremskreden/ lokalavansert brystkreft kjennetegnes av svulster som har vokst inn i huden eller brystveggen, og/eller ved at det er omfattende spredning til lymfeknutene. Ved metastatisk brystkreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett (fjernmetastasering). Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft og prognosen er dårlig for disse pasientene med en 5 års overlevelse på 34 %.

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på uttrykk av hormonreseptorer (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2). Disse er predikerende for prognose og styrer valg av behandling. I 2019 var 13 % av brystkrefttilfellene HER2-positive. Flere HER2-rettede behandlinger har bedret overlevelsen for pasienter med HER2-positivmetastatisk brystkreft betydelig de siste årene, men sykdommen er likevel ikke kurerbar og progredierer over tid.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at aktuell pasientpopulasjon behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på om lag 23 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Klinikere Legemiddelverket har konsultert har gitt noe sprikende anslag på hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandlingen. Legemiddelverket har lagt til grunn et estimat på 65 nye pasienter årlig.

Behandling med tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin

Indikasjon

Tukatinib er indisert i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.

Virkningsmekanisme

Tukatinib er en reversibel, potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av HER2. Tukatinib hemmer veksten av HER2-drevne tumorer gjennom å hemme cellesignalering, celleproliferasjon og å indusere celledød. Kombinasjonen av tukatinib og trastuzumab har vist forsterket antitumor aktivitet sammenlignet med hvert av legemidlene alene.

Dosering

Den anbefalte dosen er 300 mg tukatinib per oralt to ganger daglig kontinuerlig i kombinasjon med trastuzumab (intravenøst hver 21.dag) og kapecitabin (per oralt på dag 1-14 i syklusen på 21 dager).

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene av grad 3 og 4 (≥ 5 %) hos pasienter behandlet med tukatinib, er diaré (13 %), økt alanin aminotransferase (6 %) og økt aspartat aminotransferase (5 %). Alvorlige bivirkninger forekom i studier hos 29 % av pasienter behandlet med tukatinib og omfattet diaré, oppkast og kvalme.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Tukysa.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger [Nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i 2022.

Det er ulike måter å behandle brystkreft på, og alle behandlingsformer og kombinasjoner av disse vurderes i hvert enkelt tilfelle. Aktuelle behandlingsformer er kirurgi, strålebehandling og systemisk behandling med kjemoterapeutika, hormonbehandling og/eller målrettede legemidler (for eksempel mot HER2-positiv kreft). Svulstens størrelse, egenskaper som hormonreseptorstatus, overuttrykk av HER2 og/ eller tilstedeværelse av bestemte mutasjoner, og om kreftcellene har spredd seg til nærliggende lymfeknuter eller andre deler av kroppen er avgjørende for valg av behandling. Alder og generell allmenntilstand er også av betydning.

Ved HER2-positiv kreft anbefales HER2-rettet behandling, slik som trastuzumab og pertuzumab som er antistoffer som binder HER2, trastuzumabemtansin som er et antistoff legemiddelkonjugat og lapatinib som er en HER2-reseptorhemmer.

Nasjonale behandlingsretningslinjer anbefaler ikke ett bestemt regime ved behov for en tredje linje HER2-rettet behandling, men lister opp ulike kombinasjoner av HER2-rettet behandling og kjemoterapi. Klinikerne Legemiddelverket har konferert med trekker frem kombinasjonshandling med trastuzumab og kapecitabin som en av de mest brukte behandlingene i tredje linje for HER2-positiv metastatisk brystkreft. Kombinasjonsbehandling med tukatinib vil være et nytt alternativ som tredje linjebehandling for pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft.

Komparator

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kapecitabin, da dette er behandlingen en eventuell innføring av tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin i hovedsak antas å erstatte.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er basert på data fra HER2CLIMB, en randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet fase II-studie der Tukysa i kombinasjon med trastuzumab/kapecitabin sammenlignes med placebo i kombinasjon med trastuzumab/kapecitabin. HER2CLIMB inkluderte 612 pasienter med avansert HER2-positiv brystkreft, som tidligere hadde mottatt minst to anti-HER2 behandlingsregimer. Type tidligere behandling i studiene var som forventet i norsk klinisk praksis. Median oppfølgingstid ved primæranalysen var 14 måneder. Behandling med Tukysa-kombinasjonen viste signifikant forlenget median progresjonsfri overlevelse med 7,8 måneder [95% KI: 7,5-9,6] i Tukysa-gruppen mot 5,6 måneder [95% KI: 4,2-7,1] i placebogruppen. Det ble også vist en signifikant forbedret median overlevelse med 21,9 måneder [95% KI 18,3-21,0] for Tukysa-gruppen mot 17,4 måneder [95% KI: 13,6-19,9] i placebogruppen.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er hovedsakelig de samme som i Seagen sitt basecase. Se [metodevurderingen kapittel 4](#) fra side 46 side for nærmere beskrivelse.

Analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig gir en beregnet merkostnad med rabatterte priser (LIS-AUP), på om lag [redacted] per vunnet kvalitetsjustert leveår for Tukysa gitt i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin sammenliknet med trastuzumab og kapecitabin gitt alene.

Legemiddelverkets vurdering

HER2CLIMB-studien er velegnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering.

Effektdataene er relativt modne og beheftet med liten usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert, over tidsperioden studien varte. Relativ effekt mellom behandlingene i et livstidsperspektiv er imidlertid usikker. Subgruppeanalyser indikerer at pasienter med hjernemetastase ved studiestart hadde noe bedre effekt av Tukysa enn pasienter uten hjernemetastaser. Innspill fra klinikere tyder på at det var en større andel pasienter med hjernemetastase i studien enn forventet i norsk klinisk praksis. IKER baserer seg på estimatene for relativ effekt samlet for disse to pasientgruppene. Dersom andelen med hjernemetastase er lavere i klinisk praksis enn i den kliniske studien, er relativ effekt for pasientpopulasjonen samlet trolig noe lavere enn lagt til grunn i metodevurderingen, som fører til at IKER kan være høyere enn beregnet i Legemiddelverkets hovedanalyse. På den annen side, vil behandling med Tukysa trolig være mer kostnadseffektiv for pasienter med hjernemetastase isolert sett. Pasienter med hjernemetastaser har dårligere prognose enn de uten, og har få effektive behandlingsalternativer. Legemiddelverket har ikke undersøkt kostnadseffektivitet separat for pasienter med og uten hjernemetastaser, siden dette ikke var mulig i den innsendte helseøkonomiske modellen. Dette tilfører noe usikkerhet i Legemiddelverkets analyse.

Pristilbud

Seagen har 02.09.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser på Tukysa:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
448929	Tukysa tabl. 50 mg, 88 stk.	29 044,90 NOK	
397702	Tukysa tabl. 150 mg, 84 stk.	83 500,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag med tilbudt LIS-AUP og 1 451 000 NOK med maksimal AUP. Månedskostnaden for Tukysa er LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 300 mg x 2 i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet merkostnaden for tukatinib gitt i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin sammenliknet med trastuzumab og kapecitabin gitt alene. Tabellen under viser merkostnaden ved bruk av maksimal AUP og rabattert LIS-AUP.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 650 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 02.09.2022 uten mva	

Legemiddelverket har estimert et absolutt prognosetap på om lag 23 QALY for den aktuelle pasientgruppen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser i det femte budsjettåret dersom Tukysa innføres ved aktuell indikasjon. Budsjettberegningen er forenklet og dermed noe usikker. Det er lagt til grunn at 65 pasienter årlig vil være aktuell for behandlingen.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	77 millioner NOK
Avtalepris mottatt 02.09.2022 inkl. mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Tukysa innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i møte i Beslutningsforum 26.09.2022, kan legemiddelet tas i bruk fra 01.11.2022.

Informasjon om refusjon av tukatinib (Tukysa) i andre land

Sverige: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel [Tukysa] ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 maj 2022[...]. Publisert 22.04.2022.¹

Danmark: Medicinrådet anbefaler tucatinib (Tukysa) i kombination med trastuzumab og capecitabin til patienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, der trods behandling med to HER2-rettede behandlinger af metastatisk brystkræft oplever forværring af sygdommen. Publisert 22.06.2022.²

Skottland (SMC): Following a full submission assessed under the end of life and orphan-equivalent process: tucatinib (Tukysa®) is accepted for use within NHSScotland. Publisert 17.01.2022.³

England (NICE/NHS): Tucatinib with trastuzumab and capecitabine is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer in adults after 2 or more anti-HER2 treatment therapies, only if the company provides tucatinib according to the commercial arrangement. Publisert 27.04.2022.⁴

Vurdering fra fagdirektørene

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

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft og prognosen er dårlig for disse pasientene med en femårs overlevelse på 34 %. Om lag 13 % av brystkrefttilfellene er HER2-positive, og behandles med HER2-målrettet behandling. Absolutt prognosetap for aktuell pasientpopulasjon er beregnet til om lag 23 QALY, og det er estimert at 65 pasienter årlig vil være aktuelle for kombinasjonsbehandling med tukatinib.

Effektdokumentasjonen er basert på data fra HER2CLIMB-studien som inkluderte 612 pasienter og var en randomisert, placebokontrollert, dobbelblindet fase II-studie der Tukysa i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin ble sammenlignet med placebo i kombinasjon med trastuzumab og capecitabin. Det ble vist statistisk signifikante og klinisk relevante effekter på progresjonsfri overlevelse (PFS) fra 5,6 måneder til 7,8 måneder og ga en signifikant median overlevelsesgevinst (OS) på fire måneder, fra 17,4 måneder til 21,9 måneder. Forbedring i PFS og OS ble observert både for pasienter med og uten hjernemetastaser. Effektdataene i studien er relativt modne og beheftet med liten usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert, over tidsperioden studien varte. Relativ effekt mellom behandlingene i et livstidsperspektiv er imidlertid noe usikker.

¹ https://www.tlv.se/download/18.6da469321804dd237b161d27/1651133515216/bes220422_tukysa_3694-2021.pdf

² [Tucatinib \(Tukysa\) i kombination med trastuzumab og capecitabin \(medicinraadet.dk\)](#)

³ [tucatinib \(Tukysa\) \(scottishmedicines.org.uk\)](#)

⁴ [Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive advanced breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies \(nice.org.uk\)](#)

[REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin innføres til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 01.11.2022.

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 Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2020_067](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 13.09.2022

Sak til beslutning: ID2020_067 Tucatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kabecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 antiHER2 behandlingsregimer tidligere

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2020_067 Tucatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kabecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 antiHER2 behandlingsregimer tidligere.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 13.09.2022 klarert at metodevurdering og prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Logg - Tidsbruk for metodevurderinger for legemidler

ID2020_067 Tukatinib(Tukysa)i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20.08.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum	26.10.2020 - 15.09.2021
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	21.12.2020
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	26.10.2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	16.04.2022
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket *	30.09.2021-18.10.2021-08.07.2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	13.10.2021-19.10.2021-08.08.2022
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	05.09.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	378 dager hvorav 45 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 333 dager.
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	29.06.2022 - endelig rapport 06.09
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	29.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	02.09.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	06.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	70 dager hvorav 66 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	05.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	13.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 06. september 2022

ID2020_067 Tukatinib (Tukysa) i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin til behandling av HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, hos pasienter som har fått minst to anti-HER2 behandlingsregimer tidligere

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport datert 05.09.2022 der Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av tukatinib (Tukysa) i henhold til bestilling og godkjent preparatomtale.

Tukatinib er en selektiv tyrosinkinasehemmer som hemmer HER2 og dermed veksten av HER2-drevne tumorer gjennom å påvirke cellesignalering, celleproliferasjon og celledød.

Tukysa har MT i Europa og i Norge, men er ikke markedsført i Norge p.t. Søknad om MT baserte seg på fase 3-studien HER2CLIMB, der pasienter med HER2-positiv avansert brystkreft og minst 2 tidligere anti-HER2-regimer ble randomisert til enten tukatinib/trastuzumab/kapecitabin eller placebo/trastuzumab/kapecitabin. Resultatene viste signifikant forlenget progresjonsfri overlevelse (7.8 mnd vs 5.6 mnd) og totaloverlevelse (21.9 mnd vs 17.4 mnd) i tukatinib-armen sammenliknet med placebo-armen. Effekten var signifikant både hos pasienter med og uten hjernemetastaser.

Klinisk praksis for behandling av lokalavansert eller metastasert HER2-positiv brystkreft er vanligvis førstelinjebehandling med trastuzumab, pertuzumab og et taxan, andrelinjebehandling med trastuzumab emtansin (Kadcyla) og tredje linjebehandling med trastuzumab og kjemoterapi.

Legemiddelverket mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kapecitabin, da dette er behandlingen en eventuell innføring av tukatinib i kombinasjon med trastuzumab og kapecitabin i hovedsak antas å erstatte.



Klinikere Legemiddelverket har konsultert med har gitt noe sprikende anslag på hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandlingen, og Legemiddelverket har endt med et estimat på 65 nye pasienter årlig.

Pristilbud

Seagen har 02.09.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser på Tukysa:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
448929	Tabletter, 50 mg, 88 stk.	29 044,90 NOK	
397702	Tabletter 150 mg, 84 stk.	83 500,80 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på om lag [redacted] med tilbudt LIS-AUP og 1 451 000 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for Tukysa er [redacted] LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 300 mg x 2 i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har estimert et absolutt prognosetap på ca. 23 QALYs.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	1 650 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 02.09.2022 uten mva	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet følgende budsjettkonsekvenser dersom Tukysa innføres til aktuell indikasjon.

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	77 millioner NOK
Avtalepris mottatt 02.09.2022 inkl. mva	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Tukysa innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i møte i Beslutningsforum 26.09.2022, kan medikamentet tas i bruk fra 01.11.2022.

Informasjon om refusjon av tukatinib (Tukysa) i andre land

Sverige: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel [Tukysa] ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 1 maj 2022[...]. Publisert 22.04.2022. ¹

Danmark: Medicinrådet anbefaler tucatinib (Tukysa) i kombination med trastuzumab og capecitabin til pasienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, der trods behandling med to HER2-rettede behandlinger af metastatisk brystkræft oplever forværring af sygdommen. Publisert 22.06.2022. ²



Skottland (SMC): Following a full submission assessed under the end of life and orphan-equivalent process: tucatinib (Tukysa®) is accepted for use within NHSScotland. Publisert 17.01.2022. ³

England (NICE/NHS): Tucatinib with trastuzumab and capecitabine is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer in adults after 2 or more anti-HER2 treatment therapies, only if the company provides tucatinib according to the commercial arrangement. Publisert 27.04.2022. ⁴

Oppsummering

Dersom Tukysa innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten i Beslutningsforums møte 26.09.2022, kan legemidlet tas i bruk fra 01.11.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver

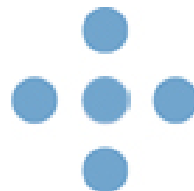
Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	29.06.2022	Endelig rapport: 06.09.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	29.06.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	02.09.2020	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	06.09.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	70 dager hvorav 66 dager i påvente av prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	

¹ [Tukysa ingår i högkostnadsskyddet \(tlv.se\)](https://www.tlv.se)

² [Tucatinib \(Tukysa\) i kombination med trastuzumab og capecitabin \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)

³ [tucatinib \(Tukysa\) \(scottishmedicines.org.uk\)](https://www.scottishmedicines.org.uk)

⁴ [Tucatinib with trastuzumab and capecitabine for treating HER2-positive advanced breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk)



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 119 – 2022 ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

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. Ozanimod (Zeposia) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.
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, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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

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

ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ozanimod (Zeposia) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

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 utarbeidet et forenklet notat til saken.

Det ble opprinnelig bestilt en forenklet metodevurdering for ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel, og Bristol-Myers Squibb (BMS) har 03.11.2021 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering.

På bakgrunn av beslutning i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022, sak 126-22¹, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredning i sak ID2021_042 forenkles ytterligere.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har ved utstedelse av markedsføringstillatelsen vurdert at ozanimod (Zeposia) har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Behandlingsprinsippet er kjent fra før.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra BMS, men kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om ozanimod (Zeposia) til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra Legemiddelverkets notat

Behandling med ozanimod (Zeposia)

Aktuell indikasjon

Zeposia er indisert til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller som var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

Zeposia er i tillegg indisert til behandling av voksne med relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Zeposia ble besluttet innført til bruk ved RRMS av Beslutningsforum i sak 086-2020 i møte 21.09.2020.

Virkningsmekanisme

Ozanimod er en sфинgosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator.

Dosering

Ozanimod tas per oralt som kapsler. Anbefalte dose er 0,92 mg én gang daglig.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene (> 5 %) er nasofaryngitt, økt alaninaminotransferase (ALAT) og økt gammaglutamyltransferase (GGT). Det er begrenset med sikkerhetsdata hos pasienter over 65 år. EMA påpeker videre at bivirkningsprofilen av ozanimod for pasienter med ulcerøs kolitt må følges opp videre etter at markedsføringstillatelsen er innvilget.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Zeposia.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Følgende biologiske legemidler og JAK-hemmer er tilgjengelig for behandling av ulcerøs kolitt:

- TNF-α hemmere: adalimumab, infliximab, og golimumab

¹ Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklede metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.

- Interleukin-hemmere: ustekinumab (IL-12 og IL-23) (ID2019_037)
- JAK-hemmere: tofacitinib (ID2018_029), filgotinib (ID2021_014)
- Entyvio (vedolizumab) (tarmselektivt immunsuppressivt biologisk legemiddel) (ID2014_037)

Det er bestilt en metodevurdering av-, og det er mottatt dokumentasjon fra leverandør for upadacitinib (Rinvoq) (ID2022_044) for tilsvarende indikasjon.

Sykehusinnkjøp HF har avtaler på biologiske legemidler og JAK-hemmere til behandling av ulcerøs kolitt i legemiddelanbudene 2006a og 2006b TNF BIO.

Effektdokumentasjon

Sikkerhet og effekt av ozanimod (Zeposia) hos pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt er evaluert i to fase III-studier, en induksjonsstudie og en vedlikeholdsstudie. Induksjonsstudien (TRUENORTH-I) inkluderte voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt. Pasientene ble randomisert 2:1 til enten ozanimod 0,92 mg én gang daglig eller placebo. Induksjonsstudien varte i 10 uker. Resultatet for det primære endepunktet i TRUENORTH-I er vist i tabellen under.

	Placebo (n=216)	Ozanimod (n=429)
<i>Klinisk remisjon* ved uke 10</i>	6 %	18 %
Uten tidligere eksponering for TNF-hemmer	7 %	22 %
Tidligere eksponering for TNF-hemmer	5 %	10 %

* Klinisk remisjon er definert som: RBS (rektalblødning subskår) = 0, SFS (avføringshyppighet subskår) ≤ 1 (og en nedgang på ≥ 1 poeng fra SFS ved baseline), og endoskopi subskår på ≤ 1 poeng uten skjørhet.

Den 10 uker lange induksjonsstudien ble etterfulgt av en 42 uker lang vedlikeholdsstudie (TRUENORTH-M). Dersom pasientene var i klinisk respons ved uke 10 i TRUENORTH-I-studien, ble de randomisert videre 1:1 til ozanimod 0,92 mg én gang daglig eller placebo.

Resultatet for det primære endepunktet i TRUENORTH-M er vist i tabellen under.

	Placebo (n=227)	Ozanimod (n=230)
<i>Klinisk remisjon* ved uke 52</i>	19 %	37 %
Uten tidligere eksponering for TNF-hemmer	22 %	41 %
Tidligere eksponering for TNF-hemmer	10 %	29 %

* Klinisk remisjon er definert som: RBS (rektalblødning subskår) = 0, SFS (avføringshyppighet subskår) ≤ 1 (og en nedgang på ≥ 1 poeng fra SFS ved baseline), og endoskopi subskår på ≤ 1 poeng uten skjørhet.

EMA vurderer at de undersøkte utfallsmålene i studiene viser at ozanimod har bedre effekt enn placebo. Resultatene var statistisk signifikante og klinisk relevante for voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på tradisjonell behandling eller biologiske legemidler. EMA skriver videre at pasienter med ulcerøs kolitt som behandles med biologiske

legemidler ofte har behov for doseøkning av disse, samt har behov for å bytte mellom ulike behandlingsterapier for bedre sykdomskontroll.

Helseøkonomi Pristilbud

BMS har 11.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maksimal AUP	LIS-AUP inkl.mva.
090034	Startpakning. Zeposia kapsel 0,23 mg (4 stk) + 0,46mg (3 stk).	5 458,00 NOK	
165072	Zeposia kapsel 0,92 mg (28 stk)	21 723,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på med tilbudt LIS-AUP og 283 176 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet uten startpakning med dosering 0,92 mg daglig i henhold til vedlikeholdsdosering i SPC. Månedskostnaden for Zeposia er om lag LIS-AUP inkl mva.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Zeposia er kostnadseffektiv. Dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved behandling med ozanimod som kan rettferdiggjøre at Zeposia kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av ulcerøs kolitt.

Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) i Sverige har også vurdert ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på tradisjonell behandling eller biologiske legemidler. TLV skriver: «Utifrån rådande underlag gör TLV bedömningen att det inte finns någon tydlig evidens som indikerar att någon av behandlingarna är bättre än den andra, varför Zeposia, Xeljanz och Entyvio's effekt är jämförbar.»

Tofacitinib (Xeljanz) og vedolizumab (Entyvio) er allerede innført i Norge og inngår TNF BIO anbudene.

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for ulcerøs kolitt for LIS 2206a 2206b TNF BIO for Helse Nord og Helse Sør-Øst er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I tabellen under vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsårene samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad for Zeposia (ozanimod) basert på tilbudspris 11.08.2022

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Ozanimod			
Zeposia			

Legemiddelkostnad for ulcerøs kolitt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab			
Hyrimoz			
Infliksimab			
Zessly			

Filgotinib Jyseleca			
Tofacitinib Xeljanz			
Tofacitinib Xeljanz (redusert respons)			
Ustekinumab Stelara			
Golimumab Simponi 50mg			
Ustekinumab Stelara (redusert respons)			
Golimumab Simponi 100mg (redusert respons)			

Vedolizumab (Entyvio) ble besluttet innført i sak 50-2015, den 16.11.2015, til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt i de tilfellene der behandling med konvensjonell terapi med tillegg av TNF α -hemmere enten ikke har hatt tilstrekkelig klinisk effekt, eller er kontraindisert.

Dosering- og dermed kostnad av vedolizumab er avhengig av tilstanden. Tabellen under viser kostnadene ved de ulike doseringene:

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Vedolizumab Entyvio (i.v. + s.c)			
Vedolizumab Entyvio (i.v.)			
Vedolizumab Entyvio (i.v.) (redusert respons)			

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene vil være avhengig av hvilken behandling som erstattes av Zeposia. Dersom Zeposia erstatter behandling

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det ble levert tilbud på Zeposia til LIS 2206b anbudet. Dersom Zeposia blir besluttet innført av Beslutningsforum på møte 26.09.2022 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av ozanimod (Zeposia) i andre land

Sverige: innført med begrensning f.o.m juni 2022. Behandlingen er begrenset til pasienter med inadekvat respons, mistet respons eller som er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Behandlingen er ytterligere begrenset til at aktuelle pasienter skal prøve tofacitinib (Xeljanz) først. Dette av hensyn til pris. Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-06-17-zeposia-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

Danmark: pågående vurdering.

Skottland (SMC): pågående vurdering.

England (NICE/NHS): pågående vurdering.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Legemiddelverket har i denne saken kun oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om ozanimod (Zeposia) til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt. Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre legemidler til samme indikasjon, og flere av metodene er innført av Beslutningsforum og inkludert i anbud. Det europeiske legemiddelverket (EMA) har ved utstedelse av markedsføringstillatelsen vurdert at ozanimod (Zeposia) har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Behandlingsprinsippet er kjent fra før.

Svenske TLV har vurdert at effekten av ozanimod (Zeposia), Tofacitinib (Xeljanz) og vedolizumab (Entyvio), med dagens evidensgrunnlag, er sammenlignbar.

Med tilbudt pris og sammenligning av legemiddelkostnader (inkludert infusjonskostnader) vil ozanimod (Zeposia) plassere seg i anbudets rangering med [REDACTED]. Dersom man sammenligner med legemidler med lignende indikasjonsordlyd vil ozanimod (Zeposia) [REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at ozanimod (Zeposia) innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.

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 Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til rapport [ID2021_042 - Zeposia - notat til bestillerforum RHF oppdatert.pdf](https://www.nyemetoder.no/ID2021_042-Zeposia-notat-til-bestillerforum-RHF-oppdaterert.pdf) ([nyemetoder.no](https://www.nyemetoder.no))

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 13.09.2022

Sak til beslutning: ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller som var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (UC) som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller som var intolerante overfor enten konvensjonell terapi eller en biologisk behandling.*

Statens legemiddelverk har levert et notat med henvisning til sak 126-22 i Bestillerforum den 20.06.2022. Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt notat og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 13.09.2022 klarert at notat 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

ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.02.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	22.03.2021 Oppdatert 08.07.2022
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	18.11.2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	n.a.
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	n.a.
Rapport** ferdigstilt fra Legemiddelverket	07.07.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	-
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	08.07.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.08.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	11.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	02.09.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	57 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 56 dager.
Notat inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	05.09.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	13.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

**forenklet notat i henhold til beslutning i sak 126-22 i Bestillerforum

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 02.09.2022

ID2021_042: Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering/notat fra Legemiddelverket datert 07.07.2022 vedrørende Zeposia til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel (ID2021_042). Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Bristol Myers Squibb (BMS), men oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon.

Pristilbud

BMS har 11.08.2022 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
090034	Startpakning. Zeposia kapsel 0,23 mg (4 stk) + 0,46mg (3 stk).	5 458,00 NOK	
165072	Zeposia kapsel 0,92 mg (28 stk)	21 723,10 NOK	

Dette tilsvarer en årskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP og 283 176 NOK med maks AUP. Årskostnaden er beregnet uten startpakning med dosering 0,92 mg daglig i henhold til vedlikeholdsdosering i SPC. Månedskostnaden for Zeposia er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP inkl mva.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med Zeposia er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen gir ikke grunnlag for å konkludere at det foreligger eventuelle fordeler ved



behandling med ozanimod som kan rettferdiggjøre at Zeposia kan ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsalternativer til behandling av ulcerøs kolitt.

Legemiddelverket henviser til vurderinger gjort av TLV i Sverige for preparater med tilsvarende bruksområde som ozanimod, dvs for pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Tofacitinib (Xeljanz) og vedolizumab (Entyvio) er innført i Sverige for tilsvarende bruksområde. TLV har vurdert at effekten av disse legemidlene, med dagens evidensgrunnlag, er sammenlignbar. Tofacitinib og vedolizumab er allerede innført i Norge og inngår TNF BIO anbudene.

LIS TNF/BIO anbudet

Gjeldende anbefaling for ulcerøs kolitt for LIS 2206a 2206b TNF BIO for Helse Nord og Helse Sør-Øst er vist under. Rangeringen er basert på legemiddelkostnader, men inkluderer også kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst der det er relevant. Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I tabellen under vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP.

Legemiddelkostnad for Zeposia (ozanimod) basert på tilbudspris 11.08.2022

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Ozanimod Zeposia			

Legemiddelkostnad for ulcerøs kolitt basert på gjeldende anbudspriser i LIS 2206a og 2206b

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Adalimumab Hyrimoz			
Infliximab Zessly			
Filgotinib Jyseleca			
Tofacitinib Xeljanz			
Tofacitinib Xeljanz (redusert respons)			
Ustekinumab Stelara			
Golimumab Simponi 50mg			
Ustekinumab Stelara (redusert respons)			



Golimumab Simponi 100mg (reduisert respons)	
---	--

Vedolizumab (Entyvio) til behandling av moderat til alvorlig ulcerøs kolitt i de tilfellene der behandling med konvensjonell terapi med tillegg av TNF α -hemmere enten ikke har hatt tilstrekkelig klinisk effekt, eller er kontraindisert (kostnad avhengig av dosering):

Preparat	År 1 (NOK)	År 2 (NOK)	År 1 + 2 (NOK)
Vedolizumab Entyvio (I.V + s.c)			
Vedolizumab Entyvio (I.V)			
Vedolizumab Entyvio (I.V) (reduisert respons)			

Budsjettkonsekvenser

Dersom Zeposia erstatter behandling

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det ble levert tilbud på Zeposia til LIS 2206b anbudet. Dersom Zeposia blir besluttet innført av Beslutningsforum på møte 26.09.2022 kan legemiddelet tas i bruk fra beslutningstidspunktet for denne indikasjonen.

Informasjon om refusjon av ozanimod (Zeposia) i andre land

Sverige: innført med begrensning fom juni 2022. Behandlingen er begrenset til pasienter med inadekvat respons, mistet respons eller som er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Behandlingen er ytterligere begrenset til at aktuelle pasienter skal prøve tofacitinib (Xeljanz) først. Dette av hensyn til pris. Lenke: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-06-17-zeposia-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>

Danmark: pågående vurdering.

Skottland (SMC): pågående vurdering.

England (NICE/NHS): pågående vurdering.

Oppsummering

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra BMS ved behandling med ozanimod for ulcerøs kolitt, men oppsummert offentlig tilgjengelig informasjon. TLV i Sverige har vurdert at effekten av ozanimod er sammenlignbar med tofacitinib og vedolizumab for pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.



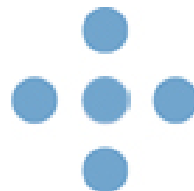
Med tilbudt pris og sammenligning av legemiddelkostnader (inkludert infusjonskostnader) vil Zeposia plassere seg i anbudets rangering med [REDACTED]

[REDACTED] Dersom man sammenligner med legemidler med lignende indikasjonsordlyd vil Zeposia [REDACTED]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	08.07.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	11.08.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	11.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	02.09.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	57 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 56 dager.	



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 120 – 2022 ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med HER2/neu-positiv serøs endometriekreft

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med HER2/neu-positiv serøs endometriekreft.

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. Trastuzumab til intravenøs infusjon innføres i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til behandling av pasienter med HER2/neu-positiv serøs endometriekreft.
2. Pasienten skal informeres om at behandling med trastuzumab ved HER2/neu-positiv serøs endometriekreft gis utenfor godkjent indikasjon, årsaken til dette og hva det innebærer.
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 beslutningstidspunktet.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med HER2/neu-positiv serøs endometriekreft.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 15.09.2022

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

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

ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med HER2/neu-positiv serøs endometriekreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at trastuzumab til intravenøs infusjon innføres i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til behandling av pasienter med HER2/neu-positiv serøs endometrie-kreft.

Pasienten skal informeres om at behandling med trastuzumab ved HER2/neu-positiv serøs endometriekreft gis utenfor godkjent indikasjon, årsaken til dette og hva det innebærer.

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

Sykehusinnkjøp HF har utarbeidet et prisnotat i henhold til bestilling i sak 055-2021 i Bestillerforum 22.03.2021: *Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med HER2/neu-positiv endometriekreft.*

Trastuzumab har ikke markedsføringstillatelse for endometriekreft. Dersom metoden tas i bruk i spesialisthelsetjenesten vil det være med det ansvaret som medfølger off-label bruk av legemidler. Trastuzumab har markedsføringstillatelse for HER2-positiv brystkreft og metastatisk ventrikelkreft.

I studien som ligger til grunn for forslaget ble det brukt trastuzumab til intravenøs infusjon, og det er kun denne formuleringen som vurderes i denne saken.

Forslaget om metodevurdering er sendt inn av kompetansetjenesten for gynekologisk kreft. Det er ikke gjennomført metodevurdering, og dette notatet baserer seg på relevante opplysninger fra metodevarselet og prisnotatet fra Sykehusinnkjøp HF.

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

Fra forslaget og prisnotatet

Om sykdommen

Endometriekreft er den femte hyppigste kreftformen hos kvinner i Norge. Antall nye tilfeller har vært jevnt stigende de siste årene og i 2020 var det registrert 764 nye tilfeller av endometriekreft i Norge og 91 kvinner døde samme år av sykdommen. Sykdommen rammer kvinner i aldersgruppen 65 til 69 år, og oppstår sjeldent hos kvinner yngre enn 40 år. Det første symptomet er ofte blødninger etter at menstruasjonen har opphørt eller uregelmessige blødninger hos premenopausale kvinner. Smerter, eller trykk og press i underlivet, er sene symptomer.

Endometriekreft deles inn i stadier i henhold til FIGO (The International Federation of Gynecology and Obstetrics). Ved stadium I og II er tumor begrenset til livmor. Stadium III betyr lokale og/eller regionale tumorspredninger. I stadium IV har kreftcellene spredd seg videre til bukhulen og via lymfesystemet til andre organer. Stadium III/IV betegnes som avansert endometriekreft.

Statistikk for årene 2016-2020 viser at for alle typer og stadier av livmorkreft lever om lag 86 % av kvinnene i 5 år eller mer etter stilt diagnose. 97 % av pasientene med tumor begrenset lokalt til livmor blir helbredet. Pasienter med avansert sykdom (stadium III/IV) har 5-års overlevelse på henholdsvis 69 % og 41 %.

Metodeforslaget omhandler en undergruppe serøs endometriekreft som forekommer sjelden. Serøs endometriekreft utgjør 10-15 % av alle tilfeller av endometriekreft og er assosiert med høy risiko for tilbakefall og spredning.

60-70 % av nydiagnostiserte pasienter med serøs undertype vil ha sykdom utenfor livmoren ved diagnosetidspunktet. 5 års overlevelse for denne typen uavhengig av stadium er kun 55 %. Det er holdepunkter for at HER2/neu¹ er en tilleggsfaktor for dårlig prognose. Pasienter med HER2-positive kreft har fire år sykdomsfri overlevelse på 17 % sammenliknet med 84 % HER2-negative.

Forslagsstiller antar at 30-40 pasienter vil være aktuelle for behandlingen hvert år.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det foreligger et [nasjonalt handlingsprogram](#) med retningslinjer for gynekologisk kreft oppdatert i 2021. I dag får pasienter med endometriekreft tilbud om kirurgisk behandling og/eller kjemoterapi. Det er ingen godkjent målrettet behandling for denne pasientgruppen. Kjemoterapi med carboplatin/paklitaxel er standardbehandling ved avansert sykdom eller tilbakefall, men responsraten på kjemoterapi er lav. Det er derfor et stort behov for nye behandlingsmetoder for denne pasientgruppen.

I den oppdaterte versjonen omtales kombinasjonsbehandling med trastuzumab/carboplatin/paklitaxel på følgende måte:

¹ HER2-positiv betyr positiv test for proteinet human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2). Dette proteinet fremmer veksten av kreftceller.

1.13.3.3 Persontilpasset behandling

I Norge i dag er det ikke tilbud om persontilpasset behandling av kvinner med endometrieccancer. Hos kvinner med serøs corpuscancer og overekspresjon av HER2/neu er det demonstrert at Herceptin/Trastuzumab i tillegg til Carboplatin og Paclitaxel gir økt overlevelse, både ved recidiv og ved metastatisk sykdom i første linje (stadium III og IV).

Pasientpopulasjonen som vil være aktuell for behandling selekteres på bakgrunn av HER-2-neu uttrykk som er en kjent prediktiv markør for respons hos pasienter med brystkreft. Metoden for deteksjon er etablert i Norge.

Behandling med trastuzumab

Trastuzumab som er et rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2).

Trastuzumab til intravenøs infusjon har indikasjon for behandling av HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium, og metastatisk ventrikelkreft, mens formuleringen til subkutan injeksjon er godkjent til behandling av HER2-positiv metastatisk brystkreft og HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium.

Patentet til intravenøs formulering er utgått, og det er generisk konkurranse for trastuzumab til infusjon. Roche har fortsatt patent på subkutan formulering (Herceptin s.c. inj.).

Trastuzumab har ikke markedsføringstillatelse for endometrieccancer, og ved en eventuell innføring av kombinasjonsbehandlingen trastuzumab/carboplatin/paclitaxel vil trastuzumab benyttes off-label.

På grunn av at den aktuelle pasientgruppen er relativt liten, er det ikke sannsynlig at det vil søkes om markedsføringstillatelse for denne indikasjonen.

Effektdokumentasjon

I forslaget henvises det til en fase II studie² der pasienter med avansert eller tilbakevendende HER2/neu positiv serøs endometrieccancer ble randomisert til behandling med enten trastuzumab i kombinasjon med carboplatin/paclitaxel eller carboplatin/paclitaxel alene.

I studien fant man forbedret progresjonsfri overlevelse fra 8,0 måneder til 12,9 måneder i trastuzumab-armen. Det var også en gevinst i total overlevelse fra 24,4 måneder til 29,6 måneder. Hos pasienter med stadium III/IV var total overlevelse 24,4 måneder i kontrollgruppen, mens median overlevelsestid ikke var ikke nådd i gruppen som fikk trastuzumab (HR: 0.49; 90% CI, 0.25–0.97; P: 0.041).

I norsk klinisk praksis mottar den aktuelle pasientgruppen carboplatin/paclitaxel i tråd med komparator i studien.

Helseøkonomi

Pristilbud

I anbudskonkurransen LIS2107b Onkologi er det tilbudt følgende priser på intravenøs trastuzumab:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
554131	Trazimera pulv t infkons 150mg	6 169,50 NOK	
39145	Trazimera pulv t infkons 420mg	17 209,20 NOK	
573477	Herceptin pulv t infkons 150mg	6 169,50 NOK	

Basert på prisen til anbudsvinner Trazimera tilsvarende dette med tilbudspris en årskostnad på om lag [redacted] LIS-AUP, mens årskostnad med maksimalpris er beregnet til 345 062,02 NOK (maks

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8792803/pdf/nihms-1718747.pdf>

AUP. Månedskostnaden for anbudsvinner er [REDACTED] LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 8 mg/kg første dose, og 6 mg/kg senere doser hver 3. uke, i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

På bakgrunn av den betydelige prisreduksjonen som er oppnådd gjennom patentfall og generisk konkurranse, er kostnadene ved behandling med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi nå på [REDACTED]

Budsjettkonsekvenser

Det anslås at 30-40 pasienter er aktuelle for behandlingen hvert år. Dersom man legger til grunn kostnaden for anbudsvinner tilsvarer dette en årlig kostnad på [REDACTED] LIS-AUP.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Trastuzumab kan ved en eventuell positiv beslutning, tas i bruk fra beslutningstidspunktet.

Informasjon om refusjon av trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til behandling av endometriekreft i andre land

Sverige: Ikke vurdert.

Danmark: Ikke vurdert.

Skottland (SMC): Ikke vurdert.

England (NICE/NHS): Ikke vurdert.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Forslaget om metodevurdering er sendt inn av kompetansetjenesten for gynekologisk kreft. Det er ikke gjennomført metodevurdering, og studieresultatene det henvises til er dermed ikke vurdert. Dette notatet baserer seg på relevante opplysninger fra det innsendte forslaget og prisnotat fra Sykehusinnkjøp.

Endometriekreft er den hyppigste gynekologiske kreftformen i Norge med økende forekomst de senere årene. Det var 794 tilfeller i Norge i 2020 og 91 kvinner døde av sykdommen i 2020. Serøs endometriekreft utgjør om lag 10-15 % av alle tilfeller av endometriekreft og er assosiert med en høy risiko for tilbakefall og spredning. Femårs overlevelse for denne typen uavhengig av stadium er kun 55 %.

Trastuzumab som er et rekombinant humanisert IgG1 monoklonalt antistoff mot human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2), har ikke markedsføringstillatelse for aktuell indikasjon, men har markedsføringstillatelse for andre indikasjoner, så bruk og risikoprofil med legemiddelet er godt kjent.

I det innsendte forslaget henvises det til en randomisert klinisk studie fase II, hvor behandling med trastuzumab/carboplatin/paklitaxel sammenlignes med dagens standardbehandling carboplatin/paklitaxel. Resultatene i studien viste en forbedret progresjonsfri overlevelse fra 8,0 måneder til 12,9 måneder i trastuzumab-armen, samt en gevinst i total overlevelse fra 24,4 måneder til 29,6 måneder. Hos pasienter med stadium III/IV var total overlevelse 24,4 måneder i kontrollgruppen, mens median overlevelsestid ikke var ikke nådd i gruppen som fikk trastuzumab.

Sykehusinnkjøp HF har avholdt en åpen anbudskonkurranse etter patentutløp på Herceptin til intravenøs infusjon og det er oppnådd [REDACTED] Det er fortsatt patent på Herceptin til subcutant bruk.

[REDACTED]

Fagdirektørene anbefaler at trastuzumab til intravenøs infusjon innføres i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu-positiv serøs endometriekreft.

Pasienten skal informeres om at behandling med trastuzumab ved Her-2/neu-positiv serøs endometriekreft gis utenfor godkjent indikasjon, årsaken til dette og hva det innebærer.

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 Nye metoder
2. Logg vurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
4. Lenke til innsendt [forslag](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 08.08.2022

Sak til beslutning: ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu- positiv endometriekreft.

Herved oversendes en sak til beslutning: Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu- positiv endometriekreft.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 08.08.2022 klarert at 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

ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu- positiv serøs endometriekreft

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	21.12.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22.03.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Ikke aktuelt
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	Ikke aktuelt
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	03.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	501 dager
Prisnotat mottatt av sekretariatet	04.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	08.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 3. august 2022

ID2021_032: Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu- positiv serøs endometriekreft.

Bakgrunn

Det vises til bestilling i Bestillerforum 22.03.2021:

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu-positiv endometriekreft.

Det er ikke bestilt metodevurderingsrapport i denne saken.

Forslag om vurdering av denne indikasjonen er spilt inn fra Nasjonal kompetansetjeneste for gynekologisk onkologi ved Oslo universitetssykehus.

Bakgrunnen er en fase II studie¹ der pasienter med avansert eller tilbakevendende HER2/neu positiv serøs endometriekreft ble randomisert til behandling med enten trastuzumab i kombinasjon med carboplatin/paklitaxel eller carboplatin/paklitaxel alene. I studien fant man forbedret progresjonsfri overlevelse fra 8,0 mnd til 12,9 mnd i trastuzumab-armen. Det var også en gevinst i total overlevelse fra 24,4 mnd til 29,6 mnd. Forslagsstiller antar at 30-40 pasienter vil være aktuelle for behandlingen hvert år.

Trastuzumab har ikke markedsføringstillatelse for endometriekreft.

Trastuzumab til intravenøs infusjon har indikasjon for behandling av HER2-positiv metastatisk brystkreft, HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium, og metastatisk ventrikkelkreft, mens formuleringen til subkutan injeksjon kun er godkjent i behandling av HER2-positiv metastatisk brystkreft og HER2-positiv brystkreft i tidlig stadium. Patentet til intravenøs formulering er utgått, og det er generisk konkurranse for trastuzumab til infusjon. Roche har fortsatt patent på subkutan formulering (Herceptin sc inj).

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8792803/pdf/nihms-1718747.pdf>



I studien som ligger til grunn for forslaget ble det brukt kun trastuzumab til intravenøs infusjon, og det er derfor kun denne formuleringen som behandles i dette prisnotatet.

I dag får pasienter med endometriekreft tilbud om kirurgisk behandling og/eller kjemoterapi. Viser til innspill fra kliniker angående dagens behandling:

Disse pasientene vil i dag motta kjemoterapi med carboplatin/paklitaxel som i kontrollarmen. Metoden vil endre denne behandling hos en subgruppe med Her2/neu positiv sykdom og erstatte nåværende behandling hos disse. Dvs det vil gis tillegg av trastuzumab til kjemoterapi.

Pristilbud

I anbudskonkurransen LIS2107b Onkologi er det tilbudt følgende priser på intravenøs trastuzumab:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
554131	Trazimera pulv t infkons 150mg	6 169,50 NOK	
39145	Trazimera pulv t infkons 420mg	17 209,20 NOK	
573477	Herceptin pulv t infkons 150mg	6 169,50 NOK	

Basert på kostnaden til anbudsvinner tilsvarer dette en årskostnad på om lag [redacted] LIS-AUP og 345 062,02 NOK med maks AUP. Månedskostnaden for anbudsvinner er [redacted] LIS-AUP. Kostnadene er beregnet med dosering 8 mg/kg første dose, og 6 mg/kg senere doser hver 3. uke, i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

På bakgrunn av den betydelige prisreduksjonen som er oppnådd gjennom patentfall og generisk konkurranse, er kostnadene ved behandling med trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi nå på et nivå som gjør at det neppe er behov for beregning av relativ effekt vs kjemoterapi alene for å kunne vurdere om kostnaden ved kombinasjonsbehandlingen står i rimelig forhold til nytten ved behandling av HER2/neu positiv endometriekreft.

Budsjettkonsekvenser

I forslaget fra kliniker anslås det at 30-40 pasienter er aktuelle for behandlingen hvert år. Dersom man legger til grunn kostnaden for anbudsvinner tilsvarer dette en årlig kostnad på [redacted] LIS-AUP.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Trastuzumab kan tas i bruk til aktuell indikasjon fra beslutningstidspunktet ved en positiv beslutning.



Informasjon om refusjon av trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi til behandling av endometriekreft i andre land

Sverige: Ikke vurdert.

Danmark: Ikke vurdert.

Skottland (SMC): Ikke vurdert.

England (NICE/NHS): Ikke vurdert.

Oppsummering

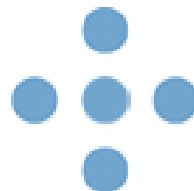
Trastuzumab har ikke markedsføringstillatelse for foreslått indikasjon, og forslaget fra fagmiljøet baserer seg på en fase II studie publisert i 2020. Sykehusinnkjøp HF har avholdt en åpen anbudskonkurranse etter patentutløp hvor det er oppnådd betydelig prisreduksjon. [REDACTED]

Legemiddelet finnes allerede i anbud, og kan tas i bruk fra beslutningstidspunkt ved positiv beslutning.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	n.a.	Prisnotat bestilt 22.03.2021.
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger		Ikke aktuell.
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF		Ikke aktuell.
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	03.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	501 dager.	



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 121 – 2022 ID2019_125 Cefiderokol (Fetcroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter

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_125 Cefiderokol (Fetcroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.

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. Cefiderokol (Fetcroja) innføres som et siste alternativ til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.
2. Behandlingen skal skje i tråd med offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimikrobielle midler.
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 det tidspunktet leverandøren markedsfører og kan levere Fetcroja i Norge.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_125 Cefiderokol (Fetcroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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_125 Cefiderokol (Fetroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at cefiderocol (Fetroja) innføres som et siste alternativ til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.

Behandlingen skal skje i tråd med offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimikrobielle midler.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra det tidspunktet leverandøren markedsfører og kan levere Fetroja i Norge.

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

Sykehusinnkjøp HF har i henhold til bestilling, utarbeidet et prisnotat for *ID2019_125 cefiderocol (Fetroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.*

Det er ikke bestilt metodevurdering i denne saken, og saken oppsummerer kun informasjon om Fetcroja fra SPC og belyser kostnadene ved behandlingen.

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

Fra prisnotatet

Om sykdommen

Infeksjon med gramnegative resistente patogener utgjør en alvorlig helserisiko for pasienter, og er assosiert med lengre sykehusopphold, sykелighet, dødelighet og merkostnader. Det er økt internasjonal bekymring rundt resistens overfor antibiotika som til nå er ansett som siste skansebehandling, som for eksempel karbapenemer (imipenem, meropenem, doripenem, ertapenem).

Karbapenem-resistens er fortsatt svært sjelden i Norge hos gram-negative intestinale staver, men det er omfattende spredning på verdensbasis og rapportert utbrudd i en rekke land. *Pseudomonas* og *Acinetobacter* spp. kan være karbapenem-resistente, og *Pseudomonas* kan utvikle resistens mot ciprofloksacin under behandling.

Bruk av cefiderokol til behandling av pasienter med infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative patogener som har begrensede behandlingsalternativer, er basert på farmakokinetiske-og farmakodynamiske analyser av cefiderocol og begrensede kliniske data fra en randomisert klinisk studie hvor 80 pasienter ble behandlet med Fetcroja og 38 pasienter ble behandlet med beste tilgjengelige behandling mot infeksjoner forårsaket av karbapenem-resistente organismer. I den kliniske studien ble cefiderokol kun brukt til behandling hos pasienter med følgende infeksjonstyper: kompliserte urinveisinfeksjoner, sykehuservrevet pneumoni, respiratorrelatert pneumoni, helsepersonellrelatert pneumoni og sepsis, samt til pasienter med bakteremi (noen uten identifisert primært infeksjonsfokus).

Pasientgrunnlag i Norge

I vurderingen av Recarbrio til samme indikasjon, anslo MSD at 10-12 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling ved denne indikasjonen.

Behandling med cefiderocol (Fetcroja)

Indikasjon

Fetcroja er indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer.

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

Fetcroja (cefiderokol) er blant de første antibiotika som fikk patogenspesifikk indikasjon i EMA (23.04.2020).

Virkningsmekanisme

Cefiderocol, tilhører cefalosporin-klassen av antibiotika. Cefiderocol bruker bakteriens eget system for import av jern for å komme inn i bakteriecellen, og blokkerer der dannelsen av bakteriell cellevegg og dreper bakteriene.

Dosering

Anbefalt dose av cefiderocol (Fetcroja) hos pasienter med normal nyrefunksjon er 2 gram hver 8. time administrert ved intravenøs infusjon. Behandlingsvarighet er avhengig av type infeksjon, og kan vare 5-21 dager.

For mer utfyllende informasjon, henvises det til SPC for Fetcroja.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

[Nasjonal faglig retningslinje](#) for bruk av antibiotika i sykehus gir føringer for behandling av alvorlige infeksjonssykdommer, og omtaler også valg av behandling ved multiresistente bakterier. For karbapenem-resistente stammer vil kolistin eller tigesyklin være behandlingsalternativer, eventuelt i kombinasjon med andre midler. Det rapporteres også om resistens mot kolistin og tigesyklin.

Det antas at cefiderokol (Fetcroja) vil være et såkalt sisteskanse-alternativ ved karbapenem-resistent infeksjon, slik som imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio) som ble besluttet innført 27.04.2020 og cefazidime/avibactam (Zavicefta) som ikke er vurdert i Nye metoder.

Helseøkonomi

Pristilbud

Shionogi bekrefter 11.07.22 at maksimal-AUP skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP
124041	Fetcroja, 1 g inf pulver, 10 hettegl	19 632,90 NOK

Kostnader sammenlignet med andre legemidler ved lignende indikasjon:

Det vises til beslutning i Beslutningsforum i sak. 37-2020 i møte 27.04.2020:

Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio) kan innføres som et siste alternativ til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer.

Ceftazidim/avibactam (Zavicefta) er ikke vurdert i Nye Metoder, men er godkjent til bruk ved følgende indikasjoner:

Zavicefta er indisert til voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneder og eldre for behandling av følgende infeksjoner:

- *Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI)*
- *Komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), inkludert pyelonefritt*
- *Sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) Behandling av voksne pasienter med bakteriemi som forekommer i assosiasjon med, eller mistenkes å være i assosiasjon med noen av infeksjonene oppført over*

Zavicefta er også indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneder og eldre med begrensede behandlingsmuligheter.

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

I tabellen under sammenlignes kostnaden per behandlingsdøgn for Fetcroja, Recarbrio og Zavicefta :

Medikament/Leverandør Styrke/Formulering	Dosering	Pris per hetteglass	Kostnad per behandlingsdøgn i hht dosering i SPC
Fetcroja, Shionogi 1 g, pu inf	2 hetteglass hver 8. time i 5-21 dager.	1 963,29 NOK (maks-AUP)	11 779,74 NOK (maks-AUP)
Recarbrio, Merck 500 mg/ 500 mg/250 mg, pu inf	1 hetteglass hver 6. time i 5-14 dager		

Zavicefta, Pfizer 2000 mg/ 500 mg, pu inf	1 hetteglass hver 8. time i 5-14 dager.	1 342,2 NOK (maks-AUP)	4 027 NOK (maks-AUP)
--	---	---------------------------	-------------------------

Budsjettkonsekvenser

Betydning for fremtidig anskaffelse

Ved en positiv beslutning i Beslutningsforum 26.09.2022, kan cefiderokol (Fetroja) tas i bruk fra det tidspunkt Shionogi markedsfører produktet i Norge/kan levere Fetroja til Norge.

Fagdirektørene i de regionale helseforetakene besluttet 12.07.22 å gi unntak på gruppenivå for denne metoden¹. Ved en eventuell innføring av Fetroja, oppheves dette gruppeunntaket.

Informasjon om refusjon i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Ingen informasjon.

Skottland (SMC): [Under vurdering, 07.05.2021](#)

[...] cefiderocol has not been assessed.

Skottland er med som observatør i piloten omtalt under.

England (NICE/NHS): [Metoden er innført, 02.12.2020](#)

Cefiderocol may be an option for treating infections due to gram-negative aerobic organisms in adults who have limited treatment options, particularly when other antimicrobials have failed.

For å støtte internasjonalt arbeid for å takle antibiotikaresistens og for å motivere til å investere i legemiddelutvikling, samarbeider NICE med NHS for å teste ny metodevurderingsprosess og betalingsmodell for antibiotika²:

We are working with NHS England and NHS Improvement (NHSE&I) to test a new health technology evaluation process and a new payment model. This project is looking at 2 antimicrobial products. This will mean the payments made to companies are based on the value to the NHS and not linked to the volumes sold. The project is testing the new model while ensuring access to the antimicrobials.

NHSE&I completed a procurement exercise to select the 2 antimicrobials for evaluation:

An existing antimicrobial, ceftazidime with avibactam (manufactured by Pfizer).

An antimicrobial that is new to the market, cefiderocol (manufactured by Shionogi).

¹ [gruppeunntak-cefiderocol-12-07-2022.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

² <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/cefiderocol>

Vurdering fra fagdirektørene

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

Infeksjon med gramnegative resistente patogener utgjør en alvorlig helserisiko for pasientene, og er assosiert med lengre sykehusopphold, sykелighet, dødelighet og merkostnader.

Cefiderokol (Fetcroja) er indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer. Det antas at cefiderokol (Fetcroja) vil være et såkalt sisteskanse-alternativ ved karbapenem-resistent infeksjon.

Fagdirektørene anbefaler at cefiderocol (Fetcroja) innføres som et siste alternativ til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.

Behandlingen skal skje i tråd med offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antimikrobielle midler.

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

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

Vedlegg og lenker:

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

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 11.08.2022

Sak til beslutning: ID2019_125 Cefiderocol (Fetcroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_125 Cefiderocol (Fetcroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurdering og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har den 05.08.2022 klarert at prisnotatet 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_125: Cefiderocol (Fetcroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	14.11.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.01.2020
Dato for markedsføringstillatelse for legemidlet/indikasjonen	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	
Ytterligere dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket*	
Ytterligere dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket*	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	n.a.
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	27.01.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	11.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	01.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	992 dager hvorav 897 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 95 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	04.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	11.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

* i de tilfeller dette er aktuelt

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 03. august 2022

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

ID2019_125: Cefiderocol (Fetcroja) til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter

Bakgrunn

Viser til bestilling i Bestillerforum 27.01.2020:

Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeide et prisnotat for cefiderocol til behandling av infeksjoner forårsaket av Gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter. Prisnotatet sendes til utkvittering hos Bestillerforum RHF i vanlig prosedyre.

Det er ikke bestilt metodevurderingsrapport i denne saken.

Fetcroja (cefiderokol) er blant de første antibiotika som har fått patogenspesifikk indikasjon i EMA (23.04.2020). I dag har cefiderokol (Fetcroja) følgende godkjent indikasjon:

Fetcroja er indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1). Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

Fra preparatomtalen til cefiderokol (Fetcroja):

I kliniske studier har cefiderokol kun blitt brukt til behandling hos pasienter med følgende infeksjonstyper: kompliserte urinveisinfeksjoner (cUTI); sykehuservrevet pneumoni (HAP), respiratorrelatert pneumoni (VAP), helsepersonellrelatert pneumoni (HCAP); sepsis samt pasienter med bakteremi (noen uten identifisert primært infeksjonsfokus).

Bruk av cefiderokol til behandling av pasienter med infeksjoner forårsaket av aerobe gramnegative patogener som har begrensede behandlingsalternativer, er basert på farmakokinetiske-farmakodynamiske analyser av cefiderocol og begrensede kliniske data fra en randomisert klinisk studie hvor 80 pasienter ble behandlet med Fetcroja og 38 pasienter ble behandlet med beste tilgjengelige behandling mot infeksjoner forårsaket av karbapenem-resistente organismer.

Virkningsmekanisme (fra SPC):

Cefiderokol er et sideroforcefalosporin. I tillegg til passiv diffusjon gjennom porinkanaler i yttermembranen, kan cefiderokol bindes til ekstracellulært fritt jern via sideroforsidekjeden, slik at aktiv transport av gramnegative bakterier inn i periplasmisk rom kan finne sted via sideroforopptakssystemer. Cefiderokol bindes deretter til penicillinbindende proteiner (PBPer), og hemmer bakteriell peptidoglykan celleveggsyntese, som medfører cellelyse og -død.



Anbefalt dose, ifølge SPC, av cefiderocol (Fetcroja) hos pasienter med normal nyrefunksjon er 2 hetteglass (2 gram) hver 8. time administrert ved intravenøs infusjon. Behandlingsvarighet er avhengig av infeksjonssted, og kan vare mellom 5-21 dager.

Vi viser til prisnotat for ID2019_075 imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio). Det antas at cefiderocol (Fetcroja) vil være et såkalt sisteskanse-alternativ ved karbapenem-resistent infeksjon, slik som imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio) og cefazidime/avibactam (Zavicefta).



Pristilbud

Shionogi bekrefter 11.07.22 at maks-AUP skal ligge til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP
124041	Fetcroja, 1 g inf pulver, 10 hettegl	19 632,90 NOK

Kostnader sammenlignet med andre legemidler til lignende indikasjon:

Viser til beslutning i Beslutningsforum 27.04.2020 om ID2019_075 Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio) til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer:

Imipenem/cilastatin/relebactam (Recarbrio) kan innføres som et siste alternativ til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative organismer hos voksne med begrensede behandlingsalternativer.

Se tabell under for kostnad per behandlingsdøgn.

Ceftazidim/avibaktam (Zavicefta) er ikke vurdert i Nye Metoder, men er godkjent til bruk i følgende indikasjoner:

Zavicefta er indisert til voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneder og eldre for behandling av følgende infeksjoner (se pkt. 4.4 og 5.1):

- *Komplisert intraabdominal infeksjon (cIAI)*
- *Komplisert urinveisinfeksjon (cUVI), inkludert pyelonefritt*
- *Sykehuservervet pneumoni, inkludert ventilator-assosiert pneumoni (VAP) Behandling av voksne pasienter med bakteriemi som forekommer i assosiasjon med, eller mistenkes å være i assosiasjon med noen av infeksjonene oppført over*

Zavicefta er også indisert til behandling av infeksjoner forårsaket av aerobe gram-negative mikroorganismer hos voksne og pediatriske pasienter fra 3 måneder og eldre med begrensede behandlingsmuligheter (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1)

Det må tas hensyn til offisielle retningslinjer for riktig bruk av antibakterielle midler.

Se tabell under for kostnad per behandlingsdøgn.



Medikament/Leverandør Styrke/Formulering	Dosering	Pris per hetteglass	Kostnad per behandlingsdøgn i hht dosering i SPC
Fetroja, Shionogi 1 g, pu inf	2 hetteglass hver 8. time i 5-21 dager.	1 963,29 NOK (maks-AUP)	11 779,74 NOK (maks-AUP)
Recarbrio, Merck 500 mg/ 500 mg/250 mg, pu inf	1 hetteglass hver 6. time i 5-14 dager		
Zavicefta, Pfizer 2000 mg/ 500 mg, pu inf	1 hetteglass hver 8. time i 5-14 dager.	1 342,2 NOK (maks-AUP)	4 027 NOK (maks-AUP)

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet er ikke vurdert.

Budsjettkonsekvenser

Betydning for fremtidig anskaffelse

Ved en positiv beslutning i Beslutningsforum 29.08.2022, kan cefiderokol (Fetroja) tas i bruk fra det tidspunkt Shionogi kan levere vare til Norge [redacted]/markedsfører produktet i Norge. Varenummer og maksimalpris foreligger. Cefiderokol (Fetroja) vil antagelig ikke vurderes som faglig likeverdig med eksisterende produkter.

Informasjon om refusjon av cefiderocol (Fetroja) i andre land

Sverige: Ingen informasjon.

Danmark: Ingen informasjon.

Skottland (SMC): [Under vurdering, 07.05.2021](#)

[...] cefiderocol has not been assessed.

Skottland er med som observatør i piloten omtalt under.

England (NICE/NHS): [Metoden er innført, 02.12.2020](#)

Cefiderocol may be an option for treating infections due to gram-negative aerobic organisms in adults who have limited treatment options, particularly when other antimicrobials have failed.



For å støtte internasjonalt arbeid for å takle antibiotikaresistens og for å motivere til å investere i legemiddelutvikling, samarbeider NICE med NHS for å teste ny metodevurderingsprosess og betalingsmodell for antibiotika¹:

We are working with NHS England and NHS Improvement (NHSE&I) to test a new health technology evaluation process and a new payment model. This project is looking at 2 antimicrobial products. This will mean the payments made to companies are based on the value to the NHS and not linked to the volumes sold. The project is testing the new model while ensuring access to the antimicrobials. NHSE&I completed a procurement exercise to select the 2 antimicrobials for evaluation:

- *An existing antimicrobial, ceftazidime with avibactam (manufactured by Pfizer).*
- *An antimicrobial that is new to the market, cefiderocol (manufactured by Shionogi).*

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	n.a.	Bestilt i Bestillerforum 14.11.2019.
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Første henvendelse: 27.01.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	11.07.2022	
Prisnotat ferdigstilt:	01.08.2022	
Saksbehandlingstid:	992 dager hvorav 897 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 95 dager.	

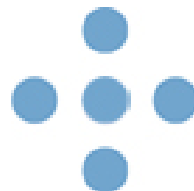
Oppsummering

Dersom legemidlet får positiv beslutning i Beslutningsforum 29.08.2022, vil cefiderokol (Fetcroja) kunne tas i bruk fra det tidspunkt det kan leveres til det norske markedet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

¹ <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/life-sciences/scientific-advice/models-for-the-evaluation-and-purchase-of-antimicrobials/cefiderocol>



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 122 – 2022 ID2021_109 Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2021_109 Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg.

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. Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon innføres til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg.
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, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2021_109 Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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

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

ID2021_109 Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon innføres til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg.

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

Bakgrunn

Metoden er bestilt i Bestillerforum 27.09.2021, og gjelder en utvidelse av indikasjon til å omfatte barn. Det er ikke bestilt metodevurdering i denne saken. Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat for *ID2021_109 sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV) infeksjon til pasienter under 18 år som veier minst 30 kg.*

Legemiddelet er allerede innført til voksne (ID2017_035¹) i Beslutningsforum 20.11.2017.

¹ [Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir - HMMV.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

Indikasjonsutvidelsen ble godkjent av EU-kommisjonen 16.9.2021. Denne indikasjonsutvidelsen omfatter pasienter i alderen 12-18 år, og som veier minst 30 kg. Ifølge SPC er den anbefalte doseringen lik for voksne og barn (en tablett á 400 mg/100 mg/100 mg daglig).

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

Kort oppsummering fra metodevurdering til voksne (ID2017_035)

Om sykdommen

Kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon forårsakes av hepatitt C-virus (HCV). Av de som blir smittet med hepatitt C-virus, vil 20–30 % spontant kvitte seg med viruset innen ett år etter smitte. De som utvikler kronisk infeksjon, vil ha ulik grad av leverfibroseutvikling. Etter 20 år har færre enn 20 % av de smittede utviklet leversykdom i form av kronisk hepatitt, levercirrhose eller leverkreft. Prognosen er dårligere hos personer med stort alkoholforbruk, diabetes eller ved koinfeksjoner med hepatitt B-virus eller hiv. Barn og unge kvinner synes å ha en langsommere progresjon. I Norge foretas årlig 4-5 levertransplantasjoner hvor hepatitt C-virus er den bakenforliggende årsak.

Minst seks ulike genotyper og ca. 30 subtyper av viruset er identifisert. Ulike genotyper dominerer i ulike deler av verden. I Norge er ca. 50 % av tilfellene GT3, ca. 40 % GT1 og ca. 10 % GT2. GT4, 5 og 6 er sjelden i Norge (< 1 %). Globalt dominerer GT1.

Smitte forekommer i dag i all hovedsak blant injiserende rusmisbrukere. En del ble også smittet gjennom kontaminerte blodprodukter før effektiv og sikker screening av blodgivere ble etablert i Norge i 1993. Risiko for smitte fra mor til barn under svangerskap og fødsel er 4-10 %. Smitte gjennom seksuell- eller blodkontakt forekommer, men risikoen er svært lav. Etter vellykket behandling har pasienten ingen beskyttende immunitet, og reinfeksjon kan forekomme. Det er anslagsvis 20 000-30 000 personer i Norge som har vært smittet med HCV (2017-tall), og anslagsvis 70–80 % av disse har kronisk hepatitt.

Behandling med Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi)

Indikasjon

Vosevi er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg.

Virkningsmekanisme

Vosevi er en fast kombinasjon av virkestoffene sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir som alle er pan-genotypiske direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt-C virusinfeksjon. Sofosbuvir er en NS5B polymerasehemmer, Velpatasvir er en NS5A-hemmer og voxilaprevir er NS3/4A-proteasehemmer.

Dosering i henhold til SPC:

Den anbefalte dosen av Vosevi for pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg er én 400 mg/100 mg/100 mg tablett eller to 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, tatt oralt, én gang daglig med mat.

Videre skiller SPC mellom behandlingsvarighet på 8 uker eller 12 uker, avhengig av HCV-genotype hos pasienten:

Tabell 1: Anbefalt behandlingsvarighet for Vosevi for alle HCV-genotyper hos pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg

Pasientpopulasjon	Behandling og varighet
DAA-naive pasienter uten cirrhose	8 uker
DAA-naive pasienter med kompensert cirrhose	12 uker
DAA-naive pasienter med kompensert cirrhose	8 uker kan vurderes hos genotype 3-infiserte pasienter (se pkt. 5.1)
DAA-erfarne pasienter* uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	12 uker

DAA: direktevirkende antivirale legemidler

* I kliniske studier har DAA-erfarne pasienter blitt gitt kombinasjonsbehandling som inneholder noen av de følgende: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voxilaprevir (administrert sammen med sofosbuvir og velpatasvir i mindre enn 12 uker).

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Vosevi.

Helseøkonomi

Pristilbud

Gilead bekrefter 06.08.2022 at eksisterende anbudspris skal ligge til grunn i denne saken, og oppgir at pakningen med halv styrke (200 mg/50 mg/ 50 mg) ikke vil bli lansert per nå.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
138505	Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg, 28 tabl	205 653,50 NOK	
n/a	Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg, 28 tabl	n/a	n/a

Dette tilsvarer en kostnad på for en 8-ukers kur og for en 12-ukers kur med tilbudt LIS-AUP, og henholdsvis 411 307 NOK og 616 960,50 NOK med maks AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke bestilt eller utført metodevurdering i denne saken. Behandling av pasienter under 18 år har samme dosering og dermed samme kostnad som allerede innført behandling til voksne.

Vurderingene av om prioriteringskriteriene er oppfylt, som tidligere er gjort i voksenpopulasjonen, antas å være overførbare til yngre pasienter.

Populasjon hepatitt-C	Kostnad for 8-ukers kur	Kostnad for 12-ukers kur
	LIS-AUP	LIS-AUP
Pasienter > 18 år		
Pasienter 12-18 år		

Budsjettkonsekvenser

Det er ifølge LIS spesialistgruppen få barn som er aktuelle for hepatitt-C behandling. Sykehusinnkjøp mener derfor at det ikke vil være nevneverdige budsjettkonsekvenser av å innføre Vosevi, gitt at kostnadene ved behandlingen er det samme.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Vosevi inngår allerede i LIS2108 anbud for hepatitt C til behandling av voksne, og er ansett som faglig likeverdig til flere andre legemidler. Gjeldende LIS-anbefaling for hepatitt C legemidler gjelder frem til 31.3.2024. Det er ikke en egen anbefaling til barn.

To av legemidlene til behandling av hepatitt C er fra før innført til barn; ID2020_102 Sofosbuvir / velpatasvir (Epclusa) til behandling av kronisk hepatitt C hos pasienter i alderen 6 år og eldre og som veier minst 17 kg, og ID2020_101 Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) til behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre. Med LIS-priser i gjeldende periode er Vosevi rangert etter Epclusa og Harvoni, fordi kostnaden ved behandlingen er dyrere.

Informasjon om refusjon i andre land

Det er ikke funnet informasjon om denne indikasjonsutvidelsen.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Saken omhandler indikasjonsutvidelse for sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV) infeksjon til å omfatte pasienter i alderen 12-18 år (> 30 kg). Kronisk hepatitt C-virus (HCV) -infeksjon kan føre til alvorlige tilstander som levercirrhose, leverkreft og behov for levertransplantasjon. Vosevi er en fast kombinasjon av virkestoffene sofosbuvir, velpatasvir og voksilaprevir som alle er direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt-C virusinfeksjon.

Vosevi er tidligere innført til voksne (ID2017_035²) i Beslutningsforum 20.11.2017, og er ansett som faglig likeverdig til flere andre legemidler.

Behandling av pasienter under 18 år har samme kostnad som allerede innført behandling til voksne. Med tilbudt pris vil kostnaden [REDACTED]

[REDACTED] Vurderingene av om prioriteringskriteriene er oppfylt, som tidligere er gjort i voksenpopulasjonen, antas å være overførbare til yngre pasienter.

Det er ikke forventet nevneverdige budsjettkonsekvenser av å innføre Vosevi.

Fagdirektørene anbefaler at sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon innføres til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter mellom 12 og 18 år som veier minst 30 kg.

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 Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

² [Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir - HNV.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 17.08.2022

Sak til beslutning: ID2021_109: Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter under 18 år som veier minst 30 kg.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2021_109: Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter under 18 år som veier minst 30 kg.*

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt prisnotatet til gjennomgang. Alle medlemmene har den 17.08.2022 klarert at prisnotatet 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

ID2021_109 Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter under 18 år som veier minst 30 kg

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	29.06.2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum	27.09.2021 Bestilt kun prisnotat
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	n.a.
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.03.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	06.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	12.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	318 dager hvorav 142 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 178 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	15.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	17.08.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 10.08.2022

ID2021_109: Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i fast kombinasjon til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter under 18 år som veier minst 30 kg.

Bakgrunn

Det vises til bestilling i Bestillerforum 27.09.2021:

Metoden gjelder en utvidelse av indikasjonen til å omfatte barn.

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir (Vosevi) til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV) infeksjon til pasienter under 18 år som veier minst 30 kg.

Det er ikke bestilt metodevurdering i denne saken.

Legemidlet er allerede innført til voksne (ID2017_035) i Beslutningsforum 20.11.2017.

Indikasjonsutvidelsen ble godkjent av EU-kommisjonen 16.9.2021. Ifølge SPC er Vosevi godkjent til bruk i følgende indikasjon:

Vosevi er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg.

Denne indikasjonsutvidelsen omfatter pasienter i alderen 12-18 år, og som veier minst 30 kg. Ifølge SPC er den anbefalte doseringen lik for voksne og barn (en tablett á 400 mg/100 mg/100 mg daglig).



Pristilbud

Gilead bekrefter 06.08.2022 at eksisterende anbudspris skal ligge til grunn i denne saken, og oppgir at pakningen med halv styrke (200 mg/50 mg/ 50 mg) ikke vil bli lansert pr nå.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
138505	Vosevi 400 mg/100 mg/100 mg, 28 tabl	205 653,50 NOK	
n/a	Vosevi 200 mg/50 mg/50 mg, 28 tabl	n/a	n/a

SPC anbefaler følgende dosering:

Den anbefalte dosen av Vosevi for pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg er én 400 mg/100 mg/100 mg tablett eller to 200 mg/50 mg/50 mg tabletter, tatt oralt, én gang daglig med mat.

Videre skiller SPC mellom behandlingsvarighet på 8 uker eller 12 uker, avhengig av HCV-genotype hos pasienten:

Tabell 1: Anbefalt behandlingsvarighet for Vosevi for alle HCV-genotyper hos pasienter som er 12 år eller eldre og som veier minst 30 kg

Pasientpopulasjon	Behandling og varighet
DAA-naive pasienter uten cirrhose	8 uker
DAA-naive pasienter med kompensert cirrhose	12 uker
DAA-erfarne pasienter* uten cirrhose eller med kompensert cirrhose	8 uker kan vurderes hos genotype 3-infiserte pasienter (se pkt. 5.1)
	12 uker

DAA: direktevirkende antivirale legemidler

* I kliniske studier har DAA-erfarne pasienter blitt gitt kombinasjonsbehandling som inneholder noen av de følgende: daklatasvir, dasabuvir, elbasvir, grazoprevir, ledipasvir, ombitasvir, paritaprevir, sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir (administrert sammen med sofosbuvir og velpatasvir i mindre enn 12 uker).

Dette tilsvarer en kostnad på [redacted] for en 8-ukers kur og [redacted] for en 12-ukers kur med tilbudt LIS-AUP, og henholdsvis 411 307 NOK og 616 960,50 NOK med maks AUP.

Kostnadseffektivitet

Det er ikke bestilt eller utført metodevurdering i denne saken. Behandling av pasienter under 18 år har samme kostnad som allerede innført behandling til voksne.

Populasjon hepatitt-C	Kostnad for 8-ukers kur LIS-AUP	Kostnad for 12-ukers kur LIS-AUP
Pasienter > 18 år		
Pasienter 12-18 år		

Budsjettkonsekvenser

Viser til tidligere tilsvarende sak, der det ifølge LIS spesialistgruppen er få barn som er aktuelle for hepatitt-C behandling. Sykehusinnkjøp mener derfor at det ikke vil være nevneverdige budsjettkonsekvenser av å innføre Vosevi, gitt at kostnadene ved behandlingen er det samme.



Betydning for fremtidig anskaffelse

Vosevi inngår allerede i LIS2108 anbud for hepatitt C til behandling av voksne, og er ansett som faglig likeverdig til flere andre legemidler. Gjeldende LIS-anbefaling for hepatitt C legemidler gjelder frem til 31.3.2024. Det er ikke en egen anbefaling til barn.

To av legemidlene til behandling av hepatitt C er fra før innført til barn; ID2020_102 Sofosbuvir / velpatasvir (Epclusa) til behandling av kronisk hepatitt C hos pasienter i alderen 6 år og eldre og som veier minst 17 kg, og ID2020_101 Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni) til behandling av kronisk hepatitt C hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre. Med LIS-priser i gjeldende periode er Vosevi rangert etter Epclusa og Harvoni, fordi kostnaden ved behandlingen er dyrere ¹.

Informasjon om refusjon av sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) i andre land

Ikke funnet informasjon om denne indikasjonsutvidelsen.

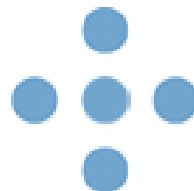
Oppsummering

Dersom Beslutningsforum beslutter å utvide innføring av sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir (Vosevi) til pasienter i alderen 12-18 år, og som veier minst 30 kg, kan metoden tas i bruk fra beslutningstidspunkt.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Linda Che Tran
Rådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	N.a.	Bestilt kun prisnotat 27.09.2021
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	18.03.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	06.08.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	12.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	318 dager hvorav 142 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 178 dager.	



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 123 – 2022 ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling - 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_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling - Revurdering.

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. Pemigatinib (Pemazyre) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

2. Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling - Revurdering.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling - Revurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pemigatinib (Pemazyre) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering. Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader av behandling med pemigatinib (Pemazyre) i henhold til bestilling *ID2020_059 Pemigatinib til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk*

behandling, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon fra Incyte Bioscience.

Incyte Biosciences har gjort pemigatinib (Pemazyre) tilgjengelig for andre indikasjoner enn den aktuelle, gjennom IMPRESS-Norway fra mars 2022.

Det vises til følgende beslutning i sak 075-2022 i Beslutningsforum 20.06.2022:

1. Pemigatinib (Pemazyre) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.
2. Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Sykehusinnkjøp har gjennomført nye prisforhandlinger og utarbeidet et prisnotat. Det er ikke tilkommet ny dokumentasjon siden forrige vurdering.

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

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Gallegangskreft er en sjelden krefttype med høy mortalitet. Primær skleroserende kolangitt er viktigste risikofaktor, men levercirrhose, virale hepatitter (B+C), samt intrahepatisk steindannelse disponerer også trolig for sykdommen. Gallegangskreft deles vanligvis inn etter lokalisasjon, der 60 % forekommer sentralt i leverhilus (perihilært), 20 % i intrahepatiske galleganger (intrahepatisk) og 20 % i ekstrahepatiske galleganger (distalt). Fibroblastvekstfaktor-reseptor2-(FGFR2) rearrangering /fusjoner forekommer hos 10-16 % av pasientene og observeres nesten utelukkende hos de med intrahepatisk gallegangskreft. I totalpopulasjonen er median alder ved diagnose 72 år. Femårs overlevelse for resekterte pasienter varierer fra 20-45 % avhengig av seleksjon, stadium og type. Sannsynligvis er den < 10 % for hele gruppen. For FGFR2+ pasienter er insidensen imidlertid høyere blant yngre pasienter og blant kvinner, med median alder ved diagnose anslått til 55 år. Noen studier har rapportert en bedre prognose hos disse pasientene, sammenliknet med de uten genalterasjoner i FGFR2.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad, da dette er en forenklet metodevurdering med vurdering av effekt, sikkerhet og kostnader.

Pasientgrunnlag i Norge

I Norge diagnostiseres mellom 50 og 100 nye tilfeller med gallegangskreft per år. Incyte Biosciences har estimert at 1-4 pasienter per år vil være aktuelle for behandling med pemigatinib. Ifølge kliniker som Legemiddelverket har konsultert, forventes pasientantallet å ligge noe høyere, anslagsvis 3-7 pasienter per år. Anslagene er usikre grunnet få pasienter og lite tilgjengelige data for sykdommen.

Behandling med pemigatinib (Pemazyre)

Pemigatinib er et nytt legemiddel som fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen 29.03.2021. Preparatet fikk innvilget betinget MT som innebærer at bekreftende data på effekt og sikkerhet må sendes inn i etterkant av godkjenningen. Data fra fase 3 studien FIGHT-302 (pemigatinib vs kombinasjonen av gemcitabin og cisplatin i førstelinje) forventes innen utgangen av 2026.

Indikasjon

Pemigatinib monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvektfaktor-reseptor 2 (FGFR2) fusjon eller rearrangering med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

Virkningsmekanisme

Pemigatinib er en kinasehemmer av FGFR1, 2 og 3, som hemmer FGFR-fosforylering og -signalering og reduserer levedyktigheten av celler som uttrykker FGFR-genetiske endringer, inkludert punktmutasjoner, amplifikasjoner og fusjoner eller rearrangeringer. FGFR2-fusjoner/rearrangeringer er sterke onkogene drivere og er de vanligste FGFR-endringene som forekommer, nesten utelukkende, i 10–16 % av tilfellene av intrahepatisk kolangiokarsinom.

Dosering

Den anbefalte dosen er 13,5 mg pemigatinib tatt én gang daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dager med behandlingspause.

Bivirkninger

De vanligst forekommende bivirkningene er hyperfosfatemi, alopesi, diaré, negletoksisitet, tretthet, kvalme, dysgeusi, stomatitt, forstoppelse, munntørrehet, tørre øyne, artralgi, hypofosfatemi, tørr hud og palmar-plantar erytrodysestesisyndrom. De vanligste alvorlige bivirkningene var hyponatremi og økt blodkreatinin. Alvorlige bivirkninger forbundet med øyesykdommer var netthinneløsning, ikke-arteriellisk optisk nevropati og retinal arterieokklusjon.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Pemazyre.

Behandling i norsk klinisk praksis/Norske retningslinjer

Det finnes per i dag ikke et nasjonalt handlingsprogram fra Helsedirektoratet for gallegangskreft. Norske retningslinjer, publisert av Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG), er sist oppdatert april 2021. For pasienter i god allmenntilstand og med tilfredsstillende lever- og nyrefunksjon anbefales kombinasjonskjemoterapi ved lokalavansert sykdom, metastatisk sykdom eller inoperable lokale residiver.

I første linje anbefales gemcitabine-oxaliplatin (GemOx), gemcitabine-cisplatin (GemCis) eller gemcitabine-capecitabine (GemCap). FLOX regimet (5-fluorouracil(bolus) og folinsyre (dag 1 og 2) og oxaliplatin (dag 1)) har blitt benyttet i 1. linje i tillegg til overnevnte kombinasjoner. Median overlevelse ved palliativ kjemoterapi er ca. 1 år. De ulike regimene er ikke sammenlignet direkte med hverandre. Avhengig av hvilket regime man har valgt i 1. linje, vil man hos behandlingsmotiverte pasienter i god funksjonsklasse og allmenntilstand kunne vurdere 2. linjes behandling i form av GemCap eller i utvalgte tilfeller FLIRI (fluorouracil, irinotekan og kalsiumfolinat). GemOx eller GemCis kan også være aktuelt i 2.linje hvis ikke oxaliplatin eller cisplatin er gitt i 1.linje. Det foreligger imidlertid ikke dokumentert effekt med hensyn til forlenget overlevelse ved denne type kjemoterapibehandling utover 1. linjes behandling, slik at dette ikke kan anbefales på generelt grunnlag. Basert på resultatene av den nylig publiserte ABC-06 studien, kan det imidlertid tenkes at FOLFOX (5-fluorouracil (bolus + 2 døgns kontinuerlig infusjon), folinsyre og oxaliplatin) vil bli et etablert behandlingsalternativ i nær fremtid. ABC-06 studien var en randomisert, kontrollert fase 3 studie som sammenliknet FOLFOX mot aktiv symptomkontroll gitt i 2. linje til pasienter med lokalt avansert eller metastatisk biliært karsinom (inkludert gallegangskreft). Studien viste en overlevelsesegevinst (median) på ca.1 måned, med en overlevelsese rate på 25.9% ved 12 måneder i FOLFOX gruppen vs. kontrollgruppen.

I klinisk praksis vil valg av behandling for den enkelte pasient avhenge av flere faktorer, inkludert behandlingsregime gitt i første linje, pasientens alder, allmenntilstand og komorbiditet. Legemiddelverket mener det ikke er entydig hvilket av de aktuelle aktive behandlingsalternativene som er mest benyttet i klinisk praksis. Tatt i betraktning pasientpopulasjonen i den pivotale kliniske studien (FIGHT-202), mener Legemiddelverket imidlertid at kombinasjonskjemoterapi utgjør det behandlingsalternativ som i hovedsak vil fortrenge dersom pemigatinib innføres. Per i dag utføres det

ikke rutinemessig analyse av endringer i FGFR2. For å identifisere pasienter som kan ha nytte av pemigatinib, vil testing for endringer i FGFR2 måtte etableres i norske sykehus.

Komparator

Relevant komparator i denne metodevurderingen er kombinasjonsbehandling med kjemoterapi.

Den aktuelle pasientpopulasjonen som omfattes av denne metodevurderingen har i dag flere aktuelle behandlingsmuligheter, se avsnittet over. Disse kombinasjonsregimene er sammensatt av ulike typer av kjemoterapier med noe ulike virkningsmekanismer. Behandlingsregimene brukt i gallegangskreft har ikke spesifikt fått markedsføringstillatelse for behandling av denne kreftformen. Dosering og behandlingsvarighet vil derfor være i henhold til kliniske behandlingsprotokoller som kan variere mellom ulike behandlingssentre.

Effektdokumentasjon

Det viktigste dokumentasjonsgrunnlaget som lå til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelsen for pemigatinib var en åpen, ukontrollert, multisenter, fase 2 studie med formål å undersøke klinisk effekt og sikkerhet av pemigatinib hos pasienter med avansert/metastatisk eller inoperabel FGFR2+ gallegangskreft etter minst en tidligere linje med systemisk behandling (FIGHT-202).

Totalt 145 deltagere ble fordelt på tre kohorter basert på tumor FGF/FGFR status målt ved et sentralt laboratorium. Kohort A (n=108) inkluderte pasienter med FGFR2-fusjoner eller rearrangeringer og utgjorde den primære effektpopulasjonen. Studien hadde ingen formell, pre-spesifisert statistisk hypotesetesting, men hadde styrke til å vise et nedre 95 % konfidensintervall (CI) for ORR på >15%. Dette ble betraktet som terskelverdien for å definere studien som positiv.

Alle pasientene i studien hadde minst en tidligere linje med systemisk behandling, 27,1 % hadde to tidligere behandlingslinjer og 12,1 % hadde tre eller flere tidligere linjer. 96 % av pasientene hadde fått platinumbasert kjemoterapi. Totalt 35,5 % hadde gjennomgått kirurgi for gallegangskreften.

Primært endepunkt for studien var totaloverlevelse i pasientgruppen med FGFR2+ -sykdom. Sekundære utfallsmål var blant annet totaloverlevelse i alle pasientgruppene, responsvarighet, progresjonsfri overlevelse, sykdomskontrollrate, sikkerhet, tolerabilitet samt ulike mål på livskvalitet.

Legemiddelverkets vurdering

Pemigatinib gitt som monoterapi til pasienter fra 2. linje med FGFR2+ gallegangskreft ga en moderat andel respondere (ORR = 37%), med forholdsvis god responsvarighet (median DOR = 8,08 måneder). Dette anses klinisk relevant i målpopulasjonen. Responsene antas oversettes i en effektgevinst også for progresjonsfri overlevelse (median 7 måneder) og total overlevelse (median 17,5 måneder). Oppfølgingstiden for disse tid-til-hendelse-endepunktene er imidlertid relativt kort, med en høy andel tidlig sensurering. Videre er det, grunnet det ukontrollerte studiedesignet, ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeliggjør tolkningen av disse endepunktene. Legemiddelverket anser derfor at behandlingsnyttens primært er dokumentert gjennom responsrater støttet av responsvarighet.

Pemigatinib er forbundet med en ikke-neglisjerbar sikkerhetsprofil, med en høy insidens av alvorlige bivirkninger. Primært ses metabolske, gastrointestinale eller hud/subkutane bivirkninger. Videre er det bekymringer knyttet til den manglende karakteriseringen av viktige bivirkninger som okulære hendelser og hyperfosfatemi. Nivået på bivirkninger ble av EMA vurdert som akseptabelt, men grunnet begrenset eksponeringstid og størrelse på populasjonen vil det være behov for ytterligere sikkerhetsdata.

Det pågår en fase III-studie (FIGHT-302) som sammenlikner pemigatinib mot GemCis i første linje til pasienter med inoperabelt eller metastatisk kolangiokarsinom med FGFR2 fusjon/rearrangering (FGFR2+). Resultater fra denne studien ventes innen utgangen av 2026 og relativ effektdata fra denne studien vil trolig kunne danne grunnlag for å beregne kostnadseffektivitet i førstelinje.

Helseøkonomi

Pristilbud

Etter nye prisforhandlinger har Incyte Biosciences 30.07.2022 tilbudt følgende priser for Pemazyre:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
066041	14 tabletter à 13,5 mg	103 000,30 NOK	
492808	14 tabletter à 9 mg	103 000,30 NOK	
533157	14 tabletter à 4,5 mg	103 000,30 NOK	

Det nye pristilbudet innebærer

Dette tilsvarer en månedskostnad på og en årskostnad på om lag med tilbudt pris. Årskostnaden ved maksimal AUP er 1 799 195 kr. Kostnadene er beregnet med dosering 13,5 mg daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dagers behandlingspause, i henhold til SPC.

Årskostnaden ved vurdering i sak 075-2022 var beregnet til om lag med tilbudt pris per 26.04.2022.

Kostnader

Basert på den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten på 247,4 dager observert i studien FIGHT-202, har Legemiddelverket beregnet at den gjennomsnittlige kostnaden for behandling med pemigatinib vil være om lag 1 213 000 NOK per pasient (maksimal AUP inkl. mva.). Sykehusinnkjøp har beregnet kostnad per pasient med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 247,4 dager og tilbudt pris, til om lag (LIS-AUP inkl. mva.). Ved vurdering i sak 075-2022 var kostnad per pasient beregnet til med tilbudt pris per 26.04.2022.

Budsjettkonsekvenser

Pris	Budsjettkonsekvenser (beregnet med gjennomsnittlig behandlingstid pr pas)
Maksimal AUP inkl. mva. (3 -7 pasienter)	3 600 000 - 8 500 000 NOK
Avtalepris mottatt inkl. mva. (3 pas-7 pas)	

Budsjettkonsekvensene er usikre og forenklete, basert på anslaget om 3-7 aktuelle pasienter pr år. Det utføres pr i dag ikke rutinemessig analyse av endringer i FGFR2, slik at det vil tilkomme utgifter til slik testing for hele populasjonen. Kostnadene av dagens kombinasjonsbehandling med kjemoterapi som vil bli foretrekket dersom pemigatinib innføres, er ikke tatt i betraktning ettersom dette er rimelig behandling og ikke vil utgjøre noen betydelig forskjell.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen aktuelle anbud for denne indikasjonen pr i dag. På sikt kan det bli aktuelt med anbudskonkurranse mot andre FGFR-hemmere under utvikling. Dersom legemiddelet innføres av Beslutningsforum 29.08.2022, kan det tas i bruk fra 01.10.2022 da prisen kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon i andre land

Danmark 23.02.2022: [Medisinrådet anbefaler pemigatinib](#) som mulig 2. linjebehandling til pasienter med intrahepatisk cholangiokarcinom i performancestatus 0-1 og en FGFR2-fusion eller andet rearrangement.

England (NICE) 22.07.2021: [Pemigatinib is recommended](#) within its conditional marketing authorisation for treating locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or rearrangement.

Skottland (SMC) 07.02.2022: [Pemigatinib is accepted](#) for use within NHS Scotland for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Gallegangskreft er en sjelden krefttype med høy mortalitet. FGFR2 fusjoner/rearrangering forekommer hos 10-16 % av pasientene og observeres nesten utelukkende hos de med intraheptisk gallegangskreft. Pasientantallet med FGFR2- rearrangering forventes å ligge omkring 3-7 per år.

Pemigatinib (Pemazyre) er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2) fusjon eller -rearrangering med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling. Preparatet fikk innvilget betinget markedsføringstillatelse i EMA som innebærer at bekreftende data på effekt og sikkerhet må sendes inn i etterkant av godkjenningen.

Pemigatinib gitt som monoterapi til pasienter fra 2. linje med FGFR2+ gallegangskreft ga en moderat andel respondere (ORR = 37%), med forholdsvis god responsvarighet (median DOR = 8,08 måneder). Dette anses klinisk relevant i målpopulasjonen. Oppfølgingstiden for disse endepunktene er imidlertid relativt kort, med en høy andel tidlig sensurering. Videre er det, grunnet det ukontrollerte studiedesignet, ikke mulig å isolere behandlingseffekten fra effekten av pasientrelaterte faktorer, noe som vanskeliggjør tolkningen av disse endepunktene. Pemigatinib er forbundet med en ikke-neglisjerbar sikkerhetsprofil, med en høy insidens av alvorlige bivirkninger.

Sykehusinnkjøp har beregnet kostnad per pasient med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 247,4 dager og tilbudt pris, til om lag [REDACTED] (LIS-AUP inkl. mva). Kostnadseffektivitet av behandling med pemigatinib (Pemazyre) er ikke vurdert. Det anslås at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk pemigatinib ved andre eller senere linjes behandling av pasienter med FGFR2+ lokalt avansert eller metastatisk gallegangskreft vil være mellom [REDACTED] (LIS-AUP) i år fem. I tillegg vil det tilkomme utgifter til testing for endringer i FGFR2.

Fagdirektørene anbefaler at pemigatinib (Pemazyre) ikke innføres som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.

Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.

Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

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

Vedlegg og lenker:

1. Logg metodevurdering
2. Notat fra Sykehusinnkjøp HF
3. Lenke til rapport [ID2020_059_Pemigatinib_Pemazyre_voksne_med_lokalt_avansert_el_metastatisk_kolangiokarsinom_subgr- hurtig metodevurdering - kun offentlig versjon.pdf \(nyemetoder.no\)](#)

ID2020_059 Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling - Revurdering

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.06.2020
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21.09.2020 Oppdatert 31.05.2021
Beslutning første gang i Beslutningsforum for nye metoder	20.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	30.07.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	03.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	45 dager hvorav 41 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.
Prisnotat mottatt av sekretariatet	03.08.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	
Beslutning andre gang i Beslutningsforum for nye metoder	26.09.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 03. august 2022

ID2020_059: Pemigatinib (Pemazyre) monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling -Ny vurdering

Bakgrunn

Det vises til forenklet metodevurdering datert 28.02.2022 der Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Pemazyre til behandling av kolangiokarsinom (gallegangskreft) i henhold til bestilling fra Bestillerforum og godkjent preparatomtale.

Kolangiokarsinom rammer mellom 50 og 100 pasienter i Norge hvert år, hvorav kun en liten andel har genendringer i FGFR2. Legemiddelverket har anslått at 3-7 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med pemigatinib i andrelinje eller senere. Kolangiokarsinom er en krefttype med høy mortalitet, og median alder ved diagnose er ca 55 år hos pasienter med genendringer i FGFR2. Legemiddelverket har ikke gjort kvantitative beregninger av alvorlighetsgrad da det kun er bestilt en forenklet metodevurdering.

Pemigatinib er en kinasehemmer som hemmer FGFR-fosforylering og -signalering og dermed reduserer levedyktigheten til celler med slike endringer. Medikamentet fikk innvilget betinget MT 29.03.2021, basert på den åpne fase 2 studien FIGHT-202. Dokumentasjonen fra FIGHT-202 viser en total responsrate på 37 % og en median responsvarighet på 8 måneder. Legemiddelverket anser dette klinisk relevant i målpopulasjonen. Behandlingsalternativet til Pemazyre i andrelinje vil være forskjellige kombinasjoner av kjemoterapi, avhengig av hvilken type kjemoterapi som ble brukt i førstelinje. Relativ effekt kan ikke beregnes på foreliggende data. Data fra fase 3 studien FIGHT-302 (pemigatinib vs kombinasjonen av gemcitabin og cisplatin i førstelinje) forventes innen utgangen av 2026.

Incyte Biosciences har gjort Pemazyre tilgjengelig for andre indikasjoner enn den aktuelle, gjennom IMPRESS-Norway fra mars 2022.



Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder 20.06.2022

1. Pemigatinib (Pemazyre) innføres ikke som monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller -rearrangering, med progresjon etter minst en tidligere linje med systemisk behandling.
2. Det er begrenset tilgjengelig dokumentasjon og prisen på legemidlet er høy.
3. Sykehusinnkjøp bes gjenoppta forhandlingene med leverandør.

Pristilbud

Etter nye prisforhandlinger har Incyte Biosciences 30.07.2022 tilbudt følgende priser for Pemazyre:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	LIS-AUP inkl. mva.
066041	14 tbl a 13,5 mg	103 000,30 NOK	
492808	14 tbl a 9 mg	103 000,30 NOK	
533157	14 tbl a 4,5 mg	103 000,30 NOK	

Det nye pristilbudet innebærer [REDACTED]

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] og en årskostnad på om lag [REDACTED] med tilbudt pris. Årskostnaden til listepriis er 1 799 195 kr. Kostnadene er beregnet med dosering 13,5 mg daglig i 14 dager etterfulgt av 7 dagers behandlingspause, i henhold til SPC.

Kostnadseffektivitet

Kostnadseffektivitet av behandling med Pemazyre er ikke vurdert. Basert på den gjennomsnittlige behandlingsvarigheten på 247,4 dager observert i studien FIGHT-202, har Legemiddelverket beregnet at den gjennomsnittlige kostnaden for behandling med pemigatinib vil være ca 1 213 000 kr per pasient (maks-AUP inkl. mva.). Sykehusinnkjøp har beregnet kostnad per pasient med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 247,4 dager og tilbudt pris, til ca [REDACTED] (LIS-AUP inkl. mva).

Budsjettkonsekvenser

Pris	Budsjettkonsekvenser (beregnet med gjennomsnittlig behandlingstid pr pas)
Maks AUP inkl. mva. (3 pas-7 pas)	3 600 000 - 8 500 000 NOK
Avtalepris mottatt inkl. mva. (3 pas-7 pas)	[REDACTED]



Budsjettkonsekvensene er usikre og forenklete, basert på anslaget om 3-7 aktuelle pasienter pr år. Det utføres pr i dag ikke rutinemessig analyse av endringer i FGFR2, slik at det vil tilkomme utgifter til slik testing for hele populasjonen. Kostnadene av dagens kombinasjonsbehandling med kjemoterapi som vil bli fortrent dersom pemigatinib innføres, er ikke tatt i betraktning ettersom dette er rimelig behandling og ikke vil utgjøre noen betydelig forskjell.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det er ingen aktuelle anbud for denne indikasjonen pr i dag. På sikt kan det bli aktuelt med anbudskonkurranse mot andre FGFR-hemmere under utvikling. Dersom legemiddelet innføres av Beslutningsforum 29.08.2022, kan det tas i bruk fra 01.10.2022 da prisen kan gjelde fra denne datoen.

Informasjon om refusjon av pemigatinib (Pemazyre) i andre land

Danmark 23.02.2022: [Medisinrådet anbefaler pemigatinib](#) som mulig 2. linjebehandling til pasienter med intrahepatisk cholangiocarcinom i performancestatus 0-1 og en FGFR2-fusion eller andet rearrangement.

England (NICE) 22.07.2021: [Pemigatinib is recommended](#) within its conditional marketing authorisation for treating locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or rearrangement.

Skottland (SMC) 07.02.2022: [Pemigatinib is accepted](#) for use within NHS Scotland for the treatment of adults with locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma with a FGFR2 fusion or rearrangement that have progressed after at least one prior line of systemic therapy.

Oppsummering

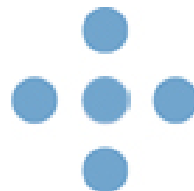
Det er gjort en forenklet metodevurdering av pemigatinib (Pemazyre). Med tilbudt pris er årskostnad på om lag [redacted] og kostnad per pasient med gjennomsnittlig behandlingsvarighet på 247,4 dager ca [redacted]. Dersom Pemazyre innføres i Beslutningsforum 29.08.2022, kan medikamentet tas i bruk fra 01.10.2022.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Sara Reinvik Ulimoen
Medisinsk rådgiver



Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	NA	Beslutning i Beslutningsforum: 20.06.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	20.06.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	30.07.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	03.08.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	45 dager hvorav 41 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 4 dager.	



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 124 – 2022 ID2019_061 / ID2020_003 / ID2019_043 / ID2017_020 Eculizumab (Soliris) til behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypisk hemolytisk uremisk syndrom, relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder og behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis
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_061 / ID2020_003 / ID2019_043 / ID2017_020 Eculizumab (Soliris) til behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypisk hemolytisk uremisk syndrom, relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder og behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis

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. Eculizumab (Soliris) tas ikke i bruk til nye pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.

Eculizumab (Soliris) tas ikke i bruk til nye pasienter med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

Eculizumab (Soliris) tas ikke i bruk til nye pasienter med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.

Eculizumab (Soliris) tas ikke i bruk til nye pasienter med refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR).

2. Alexion, leverandøren av Soliris, har ikke levert dokumentasjon til metodevurderinger. Prisen på legemiddelet er svært høyt og det er med dagens pris ikke sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.
3. Beslutningsforum ber fagdirektørene gå i dialog med klinikerne for å utvikle kriterier for videreføring og eventuelt avslutning av behandling med Soliris for pasienter som allerede er under behandling med legemiddelet.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *ID2019_061 / ID2020_003 / ID2019_043 / ID2017_020 Eculizumab (Soliris) til behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypisk hemolytisk uremisk syndrom, relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder og behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis.*

Notat

Til: Administrerende direktør Inger Cathrine Bryne

Fra: Fagdirektør Bjørn Egil Vikse

Dato: 16.09.2022

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

Ekulizumab (Soliris) til behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypisk hemolytisk uremisk syndrom, relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder og behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis

Denne saken omhandler følgende ID-nummer

- ID2019_061 Ekulizumab (Soliris) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og barn med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.
- ID2020_003 Ekulizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) hos voksne og barn
- ID2019_043 Ekulizumab (Soliris) til behandling av neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos voksne som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.
- ID2019_021 Ekulizumab (Soliris) til behandling av refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos voksne som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR).

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at eculizumab (Soliris) ikke tas i bruk til nye pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.

Fagdirektørene anbefaler at eculizumab (Soliris) ikke tas i bruk til nye pasienter med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

Fagdirektørene anbefaler at eculizumab (Soliris) ikke tas i bruk til nye pasienter med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.

Fagdirektørene anbefaler at Eculizumab (Soliris) ikke tas i bruk til nye pasienter med refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR).

Alexion, leverandøren av Soliris, har ikke levert dokumentasjon til metodevurderinger. Prisen på legemiddelet er svært høyt og det er med dagens pris ikke sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Beslutningsforum ber fagdirektørene gå i dialog med klinikerne for å utvikle kriterier for videreføring og evt. avslutning av behandling med Soliris for pasienter som allerede er under behandling med legemiddelet.

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

Bestillerforum har bestilt følgende hurtig metodevurderinger:

- ID2019_061 Eculizumab (Soliris) til behandling av paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og barn med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.
- ID2020_003 Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS) hos voksne og barn
- ID2019_043 Eculizumab (Soliris) til behandling av neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos voksne som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.
- ID2019_021 Eculizumab (Soliris) til behandling av refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos voksne som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR).

Legemiddelverket har bedt Alexion, innehaveren av markedsføringstillatelsen, om å levere dokumentasjon til metodevurderingene. Alexion har skriftlig informert Legemiddelverket om at de ikke kommer til å levere dokumentasjonsgrunnlag for de overnevnte oppdragene. Legemiddelverket informerte Alexion i en e-post av 08.12.2020, om at det utarbeides et notat utfra foreliggende informasjon som grunnlag for en beslutning. Legemiddelverket har utarbeidet en forenklet metodevurdering som beskriver behandling med eculizumab, legemiddelkostnadene og omsetningstall samt oppsummerer resultatene fra de kliniske studiene.

Sykehusinnkjøp har i henhold til bestillingen utarbeidet et prisnotat.

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

Fra metodevurderingen

Kort om sykdommene og studieresultatene

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)

PNH er en sjelden og alvorlig sykdom, med høy sykkelighet, nedsatt livskvalitet og sannsynlighet for tidlig død. Sykdommen skyldes mutasjon(er) i blodcellene i genet fosfatidylinositolglykan A (PIG-A).

Mutasjonen(e) fører blant annet til at blodcellene helt eller delvis mangler proteiner som beskytter mot angrep fra komplementsystemet. Såkalt komplementaktivering ved PNH manifesterer seg ved forkortet levetid av de røde blodcellene (kronisk intravaskulær hemolyse) og med forekomst av hemoglobin i urinen (hemoglobinuri). PNH er ofte assosiert med alvorlige komplikasjoner med dannelse av blodpropper, aplastisk anemi og mangel på blodceller (cytopeni). Sykdommen er dødelig innen 5 år fra diagnose hos 35 % av pasientene. Hos 10-20 % av pasientene ser man imidlertid spontan tilbakegang (remisjon). I kliniske studier er det vist at ekulizumab i større grad stabiliserer hemoglobinnivået og reduserer behovet for transfusjoner sammenlignet med placebo.

Atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)

aHUS er en sjelden, genetisk og livstruende sykdom som rammer både barn og voksne. aHUS er hovedsakelig forårsaket av mutasjoner i komplementsystemets regulatoriske proteiner og kan føre til overaktivering av komplementsystemet og skade på kroppens eget vev. aHUS er assosiert med trombotisk mikroangiopati som er dannelse av blodpropper i små blodårer i hele kroppen, noe som kan føre til systemiske organskader, blant annet skade på nyrer, hjerne, hjerte, lunge og mage-tarmsystemet. I kliniske studier er det vist at ekulizumab normaliserer blodplatetall, forbedrer nyrefunksjon og reduserer behovet for dialyse og plasmaferese/plasmainfusjon, sammenlignet med baseline. Studiene hadde ikke kontrollarm.

Relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)

NMOSD er en sjelden, autoimmun inflammatorisk sykdom i sentralnervesystemet (CNS), som i hovedsak manifesterer seg ved optisk nervebetennelse (nevritt) og/eller betennelse i ryggmargen (myelitt). I kliniske studier er det vist at ekulizumab i større grad hindrer angrep, reduserer behovet for sykehusinnleggelser og øker livskvaliteten for pasientene sammenlignet med placebo.

Behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis (gMG)

Myasthenia Gravis (MG) er en sjelden autoimmun sykdom i nevrologisk impulsledning. Ved seropositiv MG danner kroppen antistoffer mot acetylkolinreseptorer i tverrstripet muskulatur, noe som medfører økt tendens til muskelsvakhet og lammelse i den rammede muskulaturen. Ved generalisert MG øker utbredelsen av lammelsene. Sykdomsforløpet er ofte svingende og raske forverringer kan bli livstruende når respirasjonsmuskulaturen affiseres. Indikationsordlyden for ekulizumab avgrenser til pasienter med refraktær gMG som er en alvorlig sykdom med uttalt morbiditet og nedsatt livskvalitet for pasienten. I kliniske studier er det vist at ekulizumab gir bedring i pasientrapporterte utfallsmål (relatert til utførelse av daglige gjøremål) og færre hendelser som krevde akuttbehandling sammenlignet med placebo.

For utfyllende informasjon om de aktuelle sykdommene, norske behandlingsretningslinjer, resultatene fra de pivotale kliniske studiene som lå til grunn for markedstillatelsene, vurderinger foretatt av andre land, og en overordnet vurdering knyttet til prioriteringskriteriene, henvises det til [Appendiks](#) fra side 18 i metodevurderingsrapporten.

Behandling med ekulizumab

Indikasjon

- Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH) hos voksne og barn med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.
- Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) hos voksne og barn.
- Refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos voksne som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR).

- Neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) hos voksne som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.

Dette er sykdommer hvor komplementsystemet er overaktivt og ekulizumab som er et monoklonalt antistoff, virker ved å hemme aktivisering av komplementsystemet ved å binde seg til C5-komplementprotein.

Anbefalt dosering

Paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)

De første 4 ukene (startfase) er 600 mg gitt som intravenøs infusjon hver uke og deretter 900 mg hver 14. ± 2 dag (vedlikeholdsfase). Til barn og ungdom < 40 kg med PNH gis lavere doser basert på kroppsvekt.

Atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (aHUS), refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) og nevro myelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD)

De første 4 ukene (startfase) er 900 mg gitt som intravenøs infusjon hver uke og deretter 1200 mg hver 14. ± 2 dag (vedlikeholdsfase). Til barn og ungdom < 40 kg med aHUS gis lavere doser basert på kroppsvekt.

Bivirkninger

Den vanligste bivirkningen ved bruk av ekulizumab er hodepine (frekvens $\geq 1/10$). Den mest alvorlige bivirkningen er meningokokksepsis. Utlevering av legemidlet er kun mulig etter en skriftlig bekreftelse på at pasienten har fått eller skal få meningokokkvaksinering og/eller forebyggende antibiotikabehandling.

I preparatomtalen til Soliris er det anbefalt at behandlingen fortsetter livet ut, med mindre seponering av ekulizumab er klinisk indisert. Ved refraktær generalisert myasthenia gravis er det i preparatomtalen nevnt at tilgjengelige data indikerer at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling, og at seponering av behandling bør vurderes hos pasienter uten tegn på terapeutisk effekt etter 12 uker.

For utfyllende informasjon, henvises det til preparatomtalen for Soliris.

Bruk av Soliris i Norge

Ekulizumab (Soliris) har vært markedsført i Norge fra 2009. Finansieringsansvaret ble overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten fra 01.02.2019. Det er ikke gjennomført metodevurdering av Soliris tidligere, og kostnadseffektiviteten er dermed ikke vurdert. Noen pasienter med svært alvorlig tilstand uten annet behandlingsalternativ, fikk likevel dekket ekulizumab via ordningen med individuell stønad på blå resept for indikasjonene paroksysmal nattlig hemoglobinuri og atypisk hemolytisk-uremisk syndrom. Tall fra Farmalogg viser en omsetning på om lag 113 millioner NOK i 2021. Det er ikke mulig å skille omsetningen på de ulike indikasjonene. Tall fra reseptregisteret viser at det var 22 unike brukere som fikk Soliris forskrevet på resept i 2020. Det er usikkerhet i tallene.

Legemiddelverket har vurdert om behandling med Soliris faller inn under ordningen for "særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand"¹, og konkluderer med at kriteriet om særskilt liten pasientgruppe (<50 pasienter) ikke er oppfylt. Ekulizumab har markedsføringstillatelse for fire indikasjoner, og disse fire pasientgruppene utgjør til sammen godt over 50 pasienter i Norge. Alexion

¹ Kriteriene er: 1) Særskilt liten pasientgruppe:a) Mindre enn ca.1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddelb) Mindre enn cirka 50 pasienter i Norge per legemiddel2) Svært alvorlig tilstand: absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 QALYs. 3) Stor forventet nytte av legemiddel:Forventet nytte minimum cirka 2 QALYs sammenlignet med standard behandling. Alle disse tre veiledende kriteriene skal som et utgangspunkt være oppfylt.

har ikke levert dokumentasjon som gjør det mulig å kvantifisere alvorlighetsgrad eller forventet nytte av ekulizumab ved de fire indikasjonene.

Helseøkonomi

Pristilbud

Alexion har 22.8.2022 etter prisforhandling bekreftet at fastsatte maksimalpriser skal legges til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
102268	Soliris, konsentrat til inf.væske, oppløsning 300 mg	53 835,90 NOK	n/a

Dette tilsvarer en årskostnad for ett års vedlikeholdsbehandling på om lag 4,2 millioner NOK for PNH og om lag 5,6 millioner NOK for aHUS, NMOSD og gMG med maksimal-AUP. Første året er årskostnaden noe høyere grunnet høyere oppstartsdosering. Årskostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC. Månedskostnaden for Soliris i vedlikeholdsfase er beregnet til om lag 350 895 NOK og 467 860 NOK med maksimal-AUP for henholdsvis PNH og aHUS, gMG og NMOSD.

Ved indikasjonene PNH og aHUS, er ekulizumab også godkjent for behandling av barn. For barn < 40 kg, vil dosering og legemiddelkostnad avhenge av kroppsvekt, og Legemiddelverket har beregnet at årskostnaden for første behandlingsår for ekulizumab til bruk hos barn, vil være 970 000 NOK ved 5-10 kg, 2,9 millioner NOK ved 20-30 kg og 4,2 millioner NOK ved 30-40 kg. De påfølgende årene vil årskostnaden ligge 200 000 - 500 000 NOK lavere avhengig av pasientens vekt.

For alle doseringsregimene vil administrasjonskostnader komme i tillegg. Ekulizumab gis ved intravenøs infusjon over 25-45 minutter. Pasienten bør overvåkes i én time etter infusjon. Behandlingen må gis av helsepersonell. Hjemmebaserte infusjoner utført av kvalifisert helsepersonell kan vurderes hos pasienter som har tålt infusjoner godt på sykehus.

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvensene.

Betydning for fremtidig anskaffelse

To biotilsvarende legemidler (ekulizumab) er for tiden under vurdering i EMA, det kan derfor være aktuelt med virkestoffkonkurranse på relativt kort sikt.

Informasjon om refusjon av ekulizumab (Soliris) i andre land

Ekulizumab er ikke innført for generell bruk i andre land.

NHS England anbefaler ekulizumab til behandling av aHUS under gitte betingelser/vilkår.

I Sverige kan ekulizumab benyttes til behandling av PNH etter særskilt godkjenning for hver enkelt pasient:

NT-rådets rekommendation till regionerna är:

- att avstå från generell användning av Soliris och Ultomiris vid behandling av PNH
- att endast använda Soliris och Ultomiris vid behandling som bedöms oundgänglig:
 - det nationella behandlingsrådet för PNH bedömer vilka patienter som bör erbjudas behandling med Soliris respektive Ultomiris.
- Det nationella behandlingsrådets bedömning utgår från riktlinjerna PNHnationella rekommendationer för diagnostik, behandling och uppföljning.

- Det nasjonale behandlingsrådet tar også stilling til vilka pasienter som, med aktuell kunnskap, bør avsluta behandling.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Ekulizumab benyttes til behandling av sykdommer som gir økt mortalitet og morbiditet, samt nedsatt livskvalitet for pasientene. EMA har vurdert at ekulizumab har en nytte som overstiger risikoen ved behandling av disse sykdommene. Alexion har skriftlig informert Legemiddelverket om at de ikke kommer til å levere dokumentasjonsgrunnlag for gjennomføring av hurtige metodevurderinger og beregning av kostnadseffektivitet. Legemiddelverket har utarbeidet en forenklet metodevurdering som beskriver behandling med ekulizumab, og som oppsummerer resultatene fra de kliniske studiene, legemiddelkostnader og omsetningstall.

Finansieringsansvaret for Soliris ble overført til spesialisthelsetjenesten i 2019. Det var da allerede tatt i bruk til noen pasienter. Tall fra Reseptregisteret viser at det var 22 unike brukere i 2020.

Alexion har bekreftet at maksimal pris skal legges til grunn for vurderingen. Legemiddelkostnaden per pasient for ekulizumab er beregnet til 4-6 millioner NOK per år for voksne pasienter, og 1-4 millioner NOK per år for barn (maksimal AUP inkl. mva.) avhengig av indikasjon og kroppsvekt. Behandlingen er livslang. Kostnadseffektiviteten ved behandling med ekulizumab er ikke kjent, men med dagens pris for ekulizumab er det ikke sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Fagdirektørene anbefaler at ekulizumab (Soliris) ikke tas i bruk til nye pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) med hemolyse og klinisk(e) symptom(er) som indikerer høy sykdomsaktivitet, uavhengig av tidligere historie med transfusjoner.

Fagdirektørene anbefaler at ekulizumab (Soliris) ikke tas i bruk til nye pasienter med atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

Fagdirektørene anbefaler at ekulizumab (Soliris) ikke tas i bruk til nye pasienter med neuromyelitis optica-spektrumforstyrrelse (NMOSD) som er positive for antistoffer mot akvaporin-4 (AQP4) med et sykdomsforløp med tilbakefall.

Fagdirektørene anbefaler at Eculizumab (Soliris) ikke tas i bruk til nye pasienter med refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) som er positive for antistoffer mot acetylkolinreseptor (AChR).

Alexion, leverandøren av Soliris, har ikke levert dokumentasjon og det har dermed ikke vært mulig å gjennomføre en metodevurdering. Prisen på legemiddelet er svært høyt og det er med dagens pris ikke sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Beslutningsforum ber fagdirektørene gå i dialog med klinikerne for å utvikle kriterier for videreføring og evt. avslutning av behandling med Soliris for pasienter som allerede er under behandling med legemiddelet.

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. Følgerebrev fra Sekretariatet for Nye metoder
2. Logg metodevurdering
3. Notat fra Sykehusinnkjøp HF

Lenke til [metodevurderingsrapport ekulizumab](#)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Bjørn Inge Gustafsson

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

Oslo, 05.09.2022

Saker til beslutning:

ID2019_61: Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

ID2020_003: Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

ID2019_043: Eculizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive.

ID2017_020 og ID2019_021: Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis.

Herved oversendes fire saker samlet til beslutning:

- **ID2019_61:** Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).
- **ID2020_003:** Eculizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).
- **ID2019_043:** Eculizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive.
- **ID2017_020 og ID2019_021:** Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen leverte ikke dokumentasjon til metodevurderingen(e). Statens legemiddelverk laget en samlet metodevurdering til fire indikasjoner/metoder på eculizumab (Soliris). Sykehusinnkjøp HF har så også laget et samlet prisnotat til de fire indikasjonene/metodene.

Medlemmene av Bestillerforum for nye metoder har hatt metodevurderingen og prisnotatet for de fire metodene/indikasjonene på eculizumab (Soliris) til gjennomgang. Alle medlemmene har den 04.09.2022 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

Ekulizumab (Soliris) til behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, atypisk hemolytisk uremisk syndrom, relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder, behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis

Gjelder følgende ID-nummer:

- ID2019_061 Ekulizumab (Soliris) til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)
- ID2020_003 Ekulizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)
- ID2019_043 Ekulizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive
- ID2019_021 Ekulizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis (gMG)

LOGG	Dato/Saksbehandlingstid
Forslag til metode metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.02.2017 - 25.03.2019- 29.04.2019 - 19.12.2019
Oppdrag gitt av Bestillerforum	20.03.2017 - 29.04.2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	29.04.2019 - 30.03.2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	Ikke relevant – ikke levert
Rapport ferdigstilt fra Legemiddelverket	20.04.2022
Saksbehandlingstid hos Legemiddelverket	Ikke relevant da MT-innehaver ikke har levert dokumentasjon
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra SLV	21.04.2022
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.04.2022
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	22.08.2022
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	30.08.2022
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	132 dager hvorav 119 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 13 dager.
Metodevurdering inkludert prisnotat mottatt av sekretariatet	30.04.2022
Saken klarert i Bestillerforum og oversendt RHFene til beslutning	05.09.2022
Beslutning i Beslutningsforum	26.09.2022

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
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

Dato: 30. august 2022

ID2019_61: Ekulizumab (Soliris) til behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

ID2020_003: Ekulizumab (Soliris) til behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS).

ID2019_043: Ekulizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive.

ID2017_020 og ID2019_021: Ekulizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis.

Bakgrunn

Vi viser til Legemiddelverkets forenklede metodevurdering av 20.4.2022. Siden Alexion har valgt å ikke levere det nødvendige dokumentasjonsgrunnlag for metodevurdering for noen av indikasjonene og tilhørende bestillinger fra Bestillerforum RHF, har det ikke vært mulig å beregne inkrementell kostnadseffektivitet (IKER).

I den forenklede metodevurderingen beskriver Legemiddelverket behandling med ekulizumab, med en oppsummering av legemiddelkostnader og omsetningstall. I appendiks for hver av indikasjonene har Legemiddelverket oppsummert de aktuelle sykdommene, norske behandlingsretningslinjer, resultatene fra de pivotale kliniske studiene som lå til grunn for MT, vurderinger foretatt av andre land, og en overordnet vurdering knyttet til prioriteringskriteriene.

Ekulizumab (Soliris) er et legemiddel til behandling av ulike sykdommer:

- paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH)
- atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)
- neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)
- generalisert myasthenia gravis (gMG).

Dette er sykdommer hvor komplementsystemet er overaktivt, ekulizumab er et monoklonalt



antistoff som hemmer aktivering av komplementsystemet ved å binde seg til C5-komplementprotein.

Ekulizumab har vært markedsført i Norge fra 2009, finansieringsansvaret ble overført fra folketrygden til helseforetakene fra 1.2.2019. Noen pasienter har fått dekket ekulizumab via ordningen med individuell stønad på blå resept, men det forelå ingen vurdering av om Soliris er en kostnadseffektiv behandlingsmetode for noen av indikasjonene før det ble innvilget individuell stønad. Tall fra Farmalogg viser en omsetning på om lag 113 millioner NOK i 2021. (kilde: metodevurderingen)

Pristilbud

Alexion har 22.8.2022 etter prisforhandling bekreftet at fastsatte maksimalpriser skal legges til grunn:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl.mva.
102268	Soliris, konsentrat til inf.væske, oppløsning 300 mg	53 835,90 NOK	n/a

Dette tilsvarer en årskostnad på for ett års vedlikeholdsbehandling på om lag 4,2 millioner NOK for PNH og om lag 5,6 millioner NOK for aHUS, NMOSD og gMG med Maks-AUP, første år er årskostnaden noe høyere grunnet oppstartsdosering. Årskostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC. Anbefalt dosering de første 4 ukene (startfase) er 600 mg hver uke ved PNH og 900 mg hver uke ved aHUS, gMG og NMOSD. Deretter er doseringen 900 mg hver 14. ± 2 dag ved PNH og 1200 mg hver 14. ± 2 dag ved aHUS, gMG og NMOSD (vedlikeholdsfase).

Månedskostnaden for Soliris i vedlikeholdsfase er om lag 350 895 NOK og 467 860 NOK med Maks-AUP for hhv PNH og aHUS, gMG og NMOSD.

Ved indikasjonene PNH og aHUS, har ekulizumab også MT til behandling av barn. Barn/ungdom ≥ 40 kg behandles med voksendosering. For barn < 40 kg, vil dosering og legemiddelkostnad avhenge av kroppsvekt. Legemiddelverket har beregnet at for pasienter mellom 30-40 kg, vil årskostnaden for ekulizumab være ca. 4,25 millioner NOK; mellom 20-30 kg ca. 2,9 millioner NOK; mellom 10-20 kg ca. 1,45 millioner NOK; og mellom 5-10 kg ca. 970 000 NOK. Dette er årskostnaden for første behandlingsår med en startfase med noe høyere dosering. De påfølgende årene vil årskostnaden ligge 200 000 - 500 000 NOK lavere avhengig av pasientens vekt.

I preparatomtalen er det anbefalt at behandlingen fortsetter livet ut, med mindre seponering av ekulizumab er klinisk indisert. Ved refraktær gMG er det i preparatomtalen nevnt at tilgjengelige data indikerer at klinisk respons vanligvis oppnås innen 12 ukers behandling, og at seponering av behandling bør vurderes hos pasienter uten tegn på terapeutisk effekt etter 12 uker.

For alle doseringsregimene vil administrasjonskostnader komme i tillegg. Ekulizumab gis ved i.v. infusjon over 25-45 minutter. Pasienten bør overvåkes i 1 time etter infusjon. Behandlingen må gis av helsepersonell. Hjemmebaserte infusjoner utført av kvalifisert helsepersonell kan vurderes hos pasienter som har tålt infusjoner godt på sykehus.



Ifølge preparatomtale skal også alle pasienter som mottar behandling med ekulizumab ha fått meningokokkvaksinering. Dette skal dokumenteres skriftlig før utlevering av legemiddelet.

Kostnadseffektivitet

Vi viser til Legemiddelverkets rapport, leverandøren har ikke levert dokumentasjon til en vurdering av kostnadseffektivitet. Legemiddelverket skriver at «med dagens pris for ekulizumab er det derimot lite sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt».

Budsjettkonsekvenser

Det er ikke gjort beregning av budsjettkonsekvenser.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom ekulizumab (Soliris) besluttet innført i Beslutningsforum 26.9.2022, kan beslutningen tre i kraft umiddelbart. To biotilsvarende legemidler (ekulizumab) er for tiden under vurdering i EMA¹, det kan derfor være aktuelt med virkestoffkonkurranse på relativt kort sikt.

Informasjon om refusjon av ekulizumab (Soliris) i andre land

Vi viser til informasjon i appendix 1-4 i Legemiddelverkets metodevurdering. Ekulizumab er ikke innført i andre land, med unntak av at NHS England anbefaler ekulizumab til aHUS under gitte betingelser/vilkår.

Oppsummering

Vi viser til Legemiddelverkets forenklete metodevurdering, Alexion har ikke gitt et pristilbud, men har bekreftet at makspris fastsatt av Legemiddelverket skal legges til grunn. Dersom ekulizumab (Soliris) besluttet innført i Beslutningsforum 26.9.2022, kan beslutningen tre i kraft umiddelbart. Det er for tiden to biotilsvarende legemidler (ekulizumab) under vurdering i EMA, det kan derfor være aktuelt med virkestoffkonkurranse på relativt kort sikt.

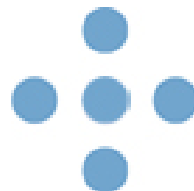
Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Fagrådgiver

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation> (publisert 10.8.2022)



Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	21.4.2022	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	26.4.2022	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	22.8.2022	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	30.8.2022	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	132 dager hvorav 119 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 13 dager.	



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 125 – 2022 Invitasjon til deltagelse i Nye metoder sine referansegrupper

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

Nye metoder går fra høsten 2022 over til å ha to referansegrupper – en for legemidler og en for ikke-legemidler. Referansegruppenes medlemmer oppnevnes av RHF-ene som eier Nye metoder. Vedlagt er invitasjon som skal sendes til organisasjonene med forespørsel om deltagelse i referansegruppene.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Invitasjon til organisasjoner med forespørsel om deltagelse i Nye metoder sine referansegrupper godkjennes og kan sendes ut.

Oslo, 20.09. 2022

Inger Cathrine Bryne
administrerende direktør

Vedlegg: Notat angående *Invitasjon til deltagelse i Nye metoder sine referansegrupper*

NYE METODER

Mottaker
Adresse
Poststed

Vår referanse:
22/XXXXXXX

Saksbehandler/dir.tlf.:
Ellen Nilsen / 99749706

Dato: 09.09.2022

Invitasjon til deltagelse i Nye metoder sine referansegrupper

Nye metoder går fra høsten 2022 over til å ha to referansegrupper – en for legemidler og en for ikke-legemidler. Ordningen med to referansegrupper evalueres etter to år.

Dere inviteres med dette til å oppnevne et medlem og et varamedlem fra deres organisasjon og sende tilbake til nyemetoder@helse-sorost.no innen to uker.

Mandat /formål – roller og oppgaver

Referansegruppene skal være rådgivende organ for Nye metoder og et forum for diskusjoner og innspill på overordnet strategisk nivå. I første omgang skal gruppene gi råd til strategien for videreutvikling av Nye metoder som skal utarbeides fra høsten -22 og frem mot våren -23. Alle gruppenes medlemmer kan foreslå saker til drøfting i gruppene. Referansegruppenes oppgaver og rolle vil detaljeres ytterligere fremover, her vil også gruppene bli invitert til å gi innspill. Referansegruppene leverer en årlig oppsummering av sitt arbeid som tas inn i Nye metoder sin årsrapport.

Organisering

Referansegruppenes møter ledes av leder for Beslutningsforum eller leder av Bestillerforum og organiseres av sekretariatet for nye metoder. Gruppene har faste møter minimum 1-2 ganger i halvåret, i tillegg kan det vurderes å ha et felles møtepunkt for gruppene en gang per år. Ved behov innkalles gruppene til ytterligere møter. Møtene er i utgangspunktet digitale.

Utnevning og sammensetning

Referansegruppene består av representanter fra helsetjenesten, brukere, industri og arbeidstakerorganisasjoner. Referansegruppenes medlemmer oppnevnes av RHF-ene som eier Nye metoder. Sammensetning og kompetanse til deltagerne skal stå i forhold til formål og oppgaver, og RHF-ene vurderer behovet for kompetanse fortløpende. Medlemmer i referansegruppen oppnevnes av organisasjonene, med unntak av akademia hvor spesifikke personer inviteres inn.

Medlemmene/varamedlemmene til Nye metoders referansegrupper oppnevnes for en 2-årsperiode og representerer følgende organisasjoner:

NYE METODER

Medlemmer i Nye metoder sin referansegruppe for legemidler:

- Legemiddelindustriforeningen (LMI) m/ to representanter
 - Kreftforeningen
 - Funksjonshemmedes fellesorganisasjon (FFO)
 - Den norske legeforening
 - Norges Farmaceutiske forening
 - Akademisk kompetanse vedrørende prioritering/helseøkonomi (navn kommer senere)
-
- Observatører som har mulighet til å lytte til møtene i referansegruppen: Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, Sykehusinnkjøp HF, LIS, Helsedirektoratet og Statens helsetilsyn

Medlemmer i Nye metoder sin referansegruppe for ikke-legemidler:

- Melanor m/ to representanter
 - Kreftforeningen
 - Funksjonshemmedes fellesorganisasjon (FFO)
 - Den norske legeforening
 - En annen fagforening
 - Akademisk kompetanse vedrørende prioritering/helseøkonomi (navn kommer senere)
-
- Observatører som har mulighet til å lytte til møtene i referansegruppen: Folkehelseinstituttet, Sykehusinnkjøp HF, Helsedirektoratet og Statens helsetilsyn

Referansegruppene kan bli utvidet på et senere tidspunkt.

Med vennlig hilsen

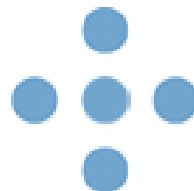
Ellen Nilsen
Enhetsleder
Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 126-2022 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 19. september 2022. 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 19. september 2022 tas til orientering.

Oslo, 20. september 2022

Inger Cathrine Bryne
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	1,74 mill	14.02.2022	JA
	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		23.05.2022	JA
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.	Ipilimumab+ 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	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000		Ja
	ID2016_021	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000		Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000		Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000		Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA		Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	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 muskelslætt	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)
	ID2016_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	Tecentrig	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000		nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	29.08.2022	JA
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA		nei**
	ID2016_046	Tecentrig	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	Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*		Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*		ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000		nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*		Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA		ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*		Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*		Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	13.12.2021	JA
	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-alafenamid	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	14.02.2022	JA
	ID2017_049		lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.		13.12.2021	JA
	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 REVUR	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh			ja som saken over
	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*		ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*	14.02.2022	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na		nei
	ID2018_085	Levopidon	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	vonigog 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	Doravirin, lamivudin og tenofovir disoproksil	HIV	na		ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	Behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos barn over et år og ungdom med skjelett i vekst	> 11 millioner	23.09.2019. Revurdert beslutning 13.12.2021	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 aromatasehemmer	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 bevacizumab, paklitaksel og carboplatin	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	23.05.2022	JA
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	arvet arvefettige blodkar	na*	21.06.2021	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	2 374 253	Ny beslutning 26.04.2021	nei
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytopenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner		Nei
Ferdigstilt 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 Overiepitel eggleder peretonea	400 000		Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na		Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacaftor og ivacaftor	Cystisk fibrose	5,3 millioner	25.04.2022	JA
	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	Ovariekraft 2. linje BRAC neg.	Na		Ja
	ID2019_107	Zejula	niraparib	Ovariekraft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner		Ja
	ID2017_031	Xermelo	telostristat	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 prostatakraft	611 000		Ja
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000		Ja
	ID2018_100	Palynsiq	pegvaliase	Føllingssykdom	Na	31.05.2021	NEI
	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 multipl sklerose (SPMS)	Na	21.06.2021	Nei
	ID2019_038	Vyndagel	tafamidis	Transtyren amyloid kardiomyopati	2,9-3 millioner	20.06.2022	JA
	ID2019_016	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	21.03.2022	NEI
	ID2015_010	Imbruvika	ibrutinib	Waldenströms makroglobulinemi	Na	21.03.2022	NEI

Oktober	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	I kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjehandling 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 (alloHSCT)	Na	14.12.2020	JA
	ID2019_115	Roslytrec	entrectinib	ROS1-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft	Na	13.12.2021	JA
	ID2019_025	Keytruda	pembrolizumab	Førstelinjehandling 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	26.04.2021	JA
	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	27.09.2021	JA
	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	26.04.2021	Nei
	ID2019_092	Alunbrig	brigatinib	Førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Na	15.02.2021	JA
	ID2019_116	Spravato	esketamin	Behandling ved behandlingsresistent depresjon	740 000*	26.04.2021	Nei
	ID2018_129	Talzenna	talazoparib	Behandling av BRCA-mutert HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft	1 970 000	31.05.2021	JA
	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 diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) som ikke er aktuelle for stamcelleterapi	530 000	18.01.2021	JA
	2019_112	Stelara	Ustekinumab	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	31.05.2021	NEI
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	21.06.2021	JA
	ID2019_006	Zolgensma	Onasemnogene abeparvovec	Behandling av spinal muskelatrofi	NA	25.10.2021	JA med vilkår/kriterier
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 middelhavsfeber	NA	31.05.2021	JA
	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.	844 000	26.04.2021	Nei
	ID2019_114	Adcetris	Brentuximabvedotin	I kombinasjon med cyklofosamid, doksorubicin og prednison til førstelinjebehandling av voksne pasienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL)	414 000	26.04.2021	JA
	ID2018_005	Tagrisso	Osimertinib	Førstelinjebehandling 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.	NA	26.04.2021	JA
	ID2020_047	Namuscla	Meksiletin	Behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes	NA	26.04.2021	JA
	ID2019_078	Darzalex m.flere	Daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason	Til voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon	NA	26.04.2021	Nei
	ID2019_119	Rozlytrek	Entrectinib	Til pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster	NA		JA*
Mars	ID2020_064	Phesgo	Pertuzumab/trastuzumab	Kombinasjonsbehandling i faste doser til behandling av tidlig brystkreft og metastatisk brystkreft.	NA	25.10.2021	JA
	ID2018_096	Ledaga	Klormetin	Utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom hos voksne pasienter	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_034	Zejula	Niraparib	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	21.06.2021	JA

	ID2020_056	Opdivo	Nivolumab	Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) og kjemoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk ikke-småcellet lungekreft uten EGFR-mutasjon eller ALK-translokasjon.	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_070	Bronchitol	Mannitol	Behandling av cystisk fibrose (CF) hos voksne over 18 år som en tilleggsbehandling til beste standardbehandling.	NA	31.05.2021	JA
April	ID2020_080	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_118	Blinicyto	Blinatumomab	Monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv $\geq 0,1\%$	NA	22.11.2021	JA med vilkår
	ID2019_100	Venclyxto	Venetoklaks	Kombinasjonsbehandling med obinutuzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).	NA	31.05.2021	JA
	ID2020_043	Doptelet	Avatrombopag	Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling	NA	31.05.2021	JA
	ID2019_062	Ataluren	Translarna	Behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter	NA	29.08.2022	Nei
	ID2019_140	Tremfya	Guselkumab	Behandling av psoriasisartritt	NA	29.08.2022	JA
Mai	ID2019_076	Elzonris	Tagraksofusp	Behandling av blastisk plasmacytoid dendrittiskcelle neoplasi	NA	21.06.2021	Nei
	ID2020_025	Ilaris	Canakinumab	Behandling av familiær medelhavsfeber.	NA	30.08.2021	Nei
	ID2020_036	Dupixent	Dupilumab	Behandling av alvorleg atopisk dermatitt hos pasienter i alderen 6-11 år	NA	21.06.2021	JA
	ID2019_020	Berinert	C1-esterasehemmer	Forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem	NA	30.08.2021	Nei
	ID2016_003	Halaven	Eribulin	Behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling (med mindre uegnet) mot avansert eller metastaserende sykdom.	NA	30.08.2021	JA

	ID2019_127	Reblozyl	Luspatercept	Behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi		13.12.2021	Nei
	ID2018_081	Epidyolex	Cannabidiol	Adjuvant behandling av anfall i forbindelse med Lennox-Gastaut syndrom (LGS) eller Dravet syndrom (DS), gitt sammen med klobazam, hos pasienter som er 2 år eller eldre	Eksplorativ IKER: 666 095 NOK/QALY - 1 648 068 NOK/QALY	17.01.2022	JA
Juni	ID2021_035	Odomzo	Sonidegib	Behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling	NA	30.08.2021	JA
	ID2018_032	Poteligeo	Mogamulizumab	Behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_113	Erleada	Apalutamid	Kombinasjonsbehandling med androgensuppressiv terapi til metastatisk hormonfølsom prostatakreft.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_014	Givlaari	Givosiran	Behandling av akutt hepatisk porfyri (AHP) hos voksne og ungdom fra 12 år og eldre	NA	27.09.2021	Nei
	ID2020_006	Tecentriq	Atezolizumab	Førstlinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med tumor som uttrykker PD-L1.	NA	30.08.2021	JA
	ID2020_079	Zanosar	Streptozocin	Kombinasjonsbehandling med 5-fluorouracil til behandling av voksne med inoperable, avanserte eller metastatiske nevroendokrine svulster (NET) med opphav i pankreas	NA	27.09.2021	JA
	ID2020_073	Rukobia	Fostemsavir	Behandling av multilegemiddelresistent hiv-1-infeksjon, i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler, som det ellers ikke er mulig å etablere et suppressivt antiviralt regime for	NA	27.09.2021	Nei
Juli	ID2020_082	Keytruda	Pembrolizumab	Monoterapi for behandling av voksne og barn, 3 år og eldre, med tilbakevendende eller refraktær klassisk Hodgkin lymfom hvor autolog stamcelletransplantasjon har vært mislykket eller etter minst to tidligere behandlinger når autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt	NA	27.09.2021	JA
	ID2019_066	Isturisa	Osilodrostat	Behandling av endogen Cushings syndrom (CS)	NA	13.12.2021	Nei

	ID2020_083	Bavencio	Avelumab	Monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelkreft (UC) som ikke har progrediert etter førstelinje platinum-basert kjemoterapi	1 228 084	20.08.2021	JA
August	ID2019_083	Braftovi	Enkorafenib	Kombinasjonsbehandling med cetuximab til behandling av voksne pasienter med metastaserende kolorektalkreft med BRAF V600-mutasjon, som tidligere har fått systemisk behandling	748 443	27.09.2021	JA
	ID2020_081	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling	NA	30.08.2021	Nei
	ID2019_108	Strensiq	Asfotase alfa	Langtids enzymerstatningsbehandling hos pasienter med hypofosfatasi med pediatrisk symptomdebut for å behandle skjelettmanifestasjoner av sykdommen		27.09.2021	Nei
September	ID2021_003	Xtandi	Enzalutamid	Behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft - Revurdering	NA	25.10.2021	JA
	ID2017_033	Brineura	Cerliponase alfa	Behandling av nevronal ceroid lipofuscinose type 2 (CLN2)-sykdom, også kjent som tripeptidyl-peptidase 1 (TPP1)-mangel	7,9 mill *	25.10.2021	Nei
	ID2021_048	Berotrastat	Orladeyo	Rutinemessig forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem (HAE) hos voksne og ungdom i alderen 12 år og eldre.		25.10.2021	JA med vilkår
Oktober	ID2019_136	Ofev	Nintedanib	Behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom	960 000	20.06.2022	Nei
	ID2021_006	Enhertu	Trastuzumabderukstekan	Behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer	NA	22.11.2021	Nei
	ID2021_088	Evrysdi	Risdiplam	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos barn fra 2 måneder og eldre, med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3a SMA	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_097	Sixmo	Buprenorfin	Behandling av opioidavhengighet. Implantat		13.12.2021	JA
	ID2020_105	Cabometyx og Opdivo	Kabozantinib og nivolumab	Kombinasjonsbehandling til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.		22.11.2021	JA

	ID2020_009	Lynparza	Olaparib	Kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet	720 000	22.11.2021	JA
November	ID2019_013	Lonsurf	Trifluridine/tipiracil	Behandling av metastaserende magekreft, inkludert adenomkarsinom i gastroøsofagalovergangen, etter minst to systemiske behandlingslinjer mot avansert sykdom	988 060	13.12.2021	Nei
	ID2018_106	Cufence	Trientindihydroklorid	Behandling av Wilsons sykdom	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_018	Vimizim	Elosulfase alfa	Enzymerstatningsterapi ved mukopolysakkaridose type IVA (Morquio A-syndrom, MPS IVA) hos pasienter i alle aldre	NA	21.03.2022	Nei
	ID2020_039	Myalepta	Metreleptin	Tillegg til kosthold som erstatningsterapi for å behandle komplikasjoner ved leptinmangel hos pasienter med lipodystrofi (LD)	9 926 348	23.05.2022	Nei
Desember	ID2021_103	Jorveza	Budesonid	Vedlikeholdsbehandling av eosinofil øsofagitt	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_055	Blenrep	Belantamab mafodatin	Monoterapi for behandling av multipelt myelom hos voksne pasienter, som har fått minst fire tidligere behandlinger og med sykdom som er refraktær for minst én proteasomhemmer, ett immunmodulatorisk middel og et anti- CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon ved den siste behandlingen	NA	29.08.2022	JA
	ID2021_085	Rinvoq	Upadacitinib	Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne og ungdom ≥ 12 år som er aktuelle for systemisk behandling		29.08.2022	Nei

	ID2020_029	Kaftrio	Elexakaftor, tezakaftor og ivakaftor	Kombinasjonsregime med ivakaftor 150 mg tabletter til behandling av cystisk fibrose (CF) hos pasienter fra 12 års alder som har minst én F508del-mutasjon i cystisk fibrose transmembran konduktansregulator (CFTR)-genet	5,3 millioner	25.04.2022	JA
	ID2021_049	Veltassa	Patiromersorbitekskalsium	Behandling av hyperkalemi ved hjertesvikt	NA	17.01.2022	JA
	ID2020_078	Keytruda	Pembrolizumab	Førstelinjebehandling av pasienter med metastatisk MSI-H (microsatellite instability-high) eller dMMR (mismatch repair deficient) kolorektal kreft hos voksne	470 000	17.01.2022	JA
Ferdigstilt 2022							
Januar	ID2021_072	Efmody	Hydrokortison	Behandling av medfødt binyrebarkhyperplasi hos ungdom ≥12 år og voksne	NA	21.03.2022	JA
	ID2017_076	Zubsolv	Buprenorfin/nalokson	Sublingvaltablett til behandling av opioidavhengighet			ikke besluttet ennå
	ID2021_053	Cibinqo	Abrocitinib	Behandling av moderat til alvorlig atopisk eksem hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling	NA	14.02.2022	JA
Februar	ID2021_099	Vumerity	Diroksimelfumarat	Behandling av relapserende-remitterende multipel sklerose (RRMS)	NA	20.06.2022	JA
	ID2020_076	Retsevmo	Selpercatinib	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv ikke-småcellet lungekreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med immunterapi og/eller platinabasert kjemoterapi	NA	29.08.2022	Nei
	ID2019_137	Sarclisa	Isatuksimab	Kombinasjon med deksametason og pomalidomid ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje linje	ca 3,3 millioner	23.05.2022	Nei
Mars	ID2020_059	Pemazyre	Pemigatinib	Monoterapi til behandling av voksne med lokalt avansert eller metastatisk kolangiokarsinom (gallegangskreft) med fibroblastvekstfaktor-reseptor 2 (FGFR2)-fusjon eller rearrangering, med progresjon etter minst én tidligere linje med systemisk behandling.	NA	20.06.2022	Nei

	ID2021_014	Jyseleca	Filgotinib	Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tap av respons eller intoleranse overfor enten konvensjonell behandling eller et biologiske legemiddel	NA	25.04.2022	JA
	ID2021_007	Libtayo	Cemiplimab	Monoterapi til behandling av voksne med lokalt fremskredet eller metastatisk basecellekarsinom (laBCC eller mBCC), som har gått videre med eller er intolerante overfor en «hedgehog-hemmer» (HHI)	NA	25.04.2022	JA
	ID2020_013	Enspryng	Satralizumab	Monoterapi eller i kombinasjon med immunsupprimerende terapi til behandling av voksne og ungdom ≥12 år med neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD).		25.04.2022	Nei
	ID2021_079	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med lenvatinib (Kispplx) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) hos voksne.	NA	20.06.2022	JA
April	ID2021_039	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom.	NA	25.04.2022	JA
	ID2021_005	Adtralza	Tralokinumab	Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling		20.06.2022	Nei
	ID2020_104	Evrysdi	Risdiplam	Behandling av 5q spinal muskelatrofi (SMA) hos følgende pasienter med én til fire kopier av SMN2: 1) barn med en klinisk dose av type 3b SMA, og 2) voksne med en klinisk diagnose av type 1, type 2 eller type 3 SMA			ikke besluttet ennå
	ID2019_070	Piqray	Alpelisib	Kombinasjonsbehandling med fulvestrant til menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi		23.05.2022	JA
	ID2020_098	RoActemra	Tocilizumab	Behandling ved kjempecellearteritt - ny vurdering	NA	29.08.2022	JA

	ID2017_020 og ID201	Soliris	Eculizumab	Behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis			ikke besluttet ennå
	ID2019_043	Soliris	Eculizumab	Behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive			ikke besluttet ennå
	ID2019_061	Soliris	Eculizumab	Behandling av pasienter med paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)			ikke besluttet ennå
	ID2020_003	Soliris	Eculizumab	Behandling av atypisk hemolytisk uremisk syndrom (aHUS)			ikke besluttet ennå
	ID2021_066	Lorviqua	Lorlatinib	Behandling av voksne pasienter med ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som ikke tidligere er behandlet med en ALK-hemmer		23.05.2022	JA
	ID2020_045	Libmeldy		Genterapi ex-vivo med funksjonell kopi av genet for arysulfatase A til behandling av metakromatisk leukodystrofi karakterisert ved biallelisk mutasjon i arysulfatase A (ARSA) genet som leder til redusert ARSA enzymaktivitet			ikke besluttet ennå
	ID2016_002	Imbruvica	Ibrutinib	Behandling av voksne med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi			ikke besluttet ennå
Mai	ID2019_141	Kymriah	Tisagenlecleucel	Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom - oppdatering av tidligere analyse			ikke besluttet ennå
	ID2021_017	Nucala	Mepolizumab	Tilleggsbehandling hos voksne pasienter som har utilstrekkelig kontrollert hypereosinofilt syndrom uten en identifiserbar ikke-hematologisk sekundær årsak			ikke besluttet ennå
	ID2021_030	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjonsbehandling med kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroøsofagale overgang hos voksne med tumor som uttrykker PD L1 med CPS $\geq$ 10	1 032 971	29.08.2022	JA
	ID2020_106	Tagrisso	osimertinib	Monoterapi til adjuvant behandling etter fullstendig tumorreseksjon hos voksne med stadium IB-IIIA ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) der tumor har epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) ekson 21 (L858R) substitusjonsmutasjoner	179 000 - 581 000	29.08.2022	JA

	ID2020_077	Retsevmo	Selpercatinib	Behandling av voksne med avansert RET-fusjonspositiv skjoldbruskkjertelkreft som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med sorafenib og/eller lenvatinib	NA	29.08.2022	Nei
	ID2019_102	Idefirix	Imlifidase	Til desensibiliserende behandling av voksne nyretransplantasjons-pasienter med svært høy sensibilitet og positiv kryssmatch mot en tilgjengelig, avdød donor. Bruken av Idefirix bør forbeholdes pasienter som sannsynligvis ikke vil være aktuelle for transplantasjon gjennom tildelingssystemet for tilgjengelige nyrer, inkludert prioriteringsprogrammer for pasienter med svært høy sensibilitet.		20.06.2022	JA
Juni	ID2021_040	Opdivo	Nivolumab	Adjuvant behandling av voksne pasienter med kreft i øsofagus eller den gastroøsofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter tidligere neoadjuvant kjemoterapi	410 000	29.08.2022	JA
Juli	ID2020_050	Zejula	Niraparib	Monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med BRCA negativ status og avansert (FIGO III og IV), høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft, som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi			ikke besluttet ennå
	ID2021_080	Keytruda	Pembrolizumab	Kombinasjon med lenvatinib (Lenvima) til behandling av voksne pasienter med avansert eller tilbakevendende endometriekarsinom (EC), som har sykdomsprogresjon under eller etter tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi og som ikke er kandidater for kurativ kirurgi eller stråling			ikke besluttet ennå
	ID2021_042	Zeposia	Ozanimod	Behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel			ikke besluttet ennå
	ID2021_093	Xeljanz	Tofacitinib	Behandling av aktiv ankyloserende spondylitt hos voksne som ikke har respondert tilfredsstillende			ikke besluttet ennå

	ID2021_052	Xeljanz	Tofacitinib	Behandling av aktiv polyartikulær juvenil idiopatisk artritt (revmatoid faktor-positiv (RF-positiv) eller negativ (RF-negativ) polyartritt og forlenget oligoartritt) og juvenil psoriasisartritt (PsA) hos pasienter som er 2 år og eldre, som har respondert utilstrekkelig på tidligere behandling med DMARD-er			ikke besluttet ennå
	ID2021_095	Skyrizi	Risankizumab	Behandling av voksne med aktiv psoriasisartritt			ikke besluttet ennå
	ID2021_013		Bimekizumab	Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter			ikke besluttet ennå
	ID2021_132	Beovu	Brolucizumab	Behandling av diabetes makulødem			ikke besluttet ennå
	ID2020_008	Lynparza	Olaparib	Monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel			ikke besluttet ennå
	ID2019_041	Tavlesse	Fostamatinib	Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling	1 810 000	29.08.2022	JA
	ID2021_140	Inrebic	Fedratinib	Behandling av primær myelofibrose (MF), post polycythemia vera MF eller post essensiell trombocytose MF for JAK-hemmer naïve pasienter			ikke besluttet ennå
	ID2020_099	Retsevmo	Selpercatinib	Behandling i monoterapi av voksne og ungdom over 12 år med avansert RET-mutert medullær skjoldbruskkjertelkreft (MTC) som trenger systemisk behandling etter tidligere behandling med kabozantinib og/eller vandetanib.	NA	29.08.2022	Nei
August	ID2021_008	Libtayo	Cemiplimab	Monoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som uttrykker PD-L1 (i ≥50 % tumorceller), uten EGFR-, ALK eller ROS1-avvik, som har: - lokalt fremskredet NSCLC som ikke er kandidater for definitiv kjemoterapi, eller - metastatisk NSCLC.			ikke besluttet ennå

	ID2020_033	Imbruvica	Ibrutinib	Førstelinjebehandling ved ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL) til pasienter med del (11q22) mutasjon			ikke besluttet ennå
	ID2020_107	Evrenzo	Roksadustat	Behandling av voksne med symptomatisk anemi som er assosiert med kronisk nyresykdom (CKD)			ikke besluttet ennå
	ID2019_068	Dupixent	Dupilumab	Tilleggsbehandling til intranasale kortikosterioder for behandling hos voksne med alvorlig CRSwNP der behandling med systemiske kortikosteroider og/eller kirurgi ikke gir tilstrekkelig sykdomskontroll			ikke besluttet ennå
September	ID2021_034	Tecentriq	Atezolizumab	Monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk $\geq 5\%$.			ikke besluttet ennå
	ID2019_050	Subutex	Buprenorfin depotinjeksjonsvæske	Substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet, i sammenheng med medisinsk, psykologisk og sosial behandling hos voksne og ungdom ≥ 16 år			ikke besluttet ennå
	ID2020_067	Tukysa	Tukatinib	Kombinasjonsbehandling med trastuzumab og kabecitabin til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkreft, som har fått minst 2 antiHER2 behandlingsregimer tidligere.			ikke besluttet ennå



Møtedato: 26.09.2022

Vår ref.:
22/00028

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

Sak 127- 2022 Eventuelt

Postadresse:
Helse Vest RHF
Postboks 303 Forus
4066 Stavanger

Elektronisk adresse:
post@helse-vest.no
www.helse-vest.no

Besøksadresse:
Nådlandskroken 11
Stavanger

Generell informasjon:
Sentralbord: 51 96 38 00
Org.nr: 983 658 725