

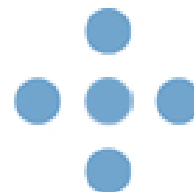
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 17. desember 2018

Kl.: 09.30 – ca. 11.30

Sted: Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen



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

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

Deres ref.

Vår ref.:
2018/227

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 10. desember 2018

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. desember 2018 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

**Mandag 17. desember 2018 klokka 09.30
på Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 143-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

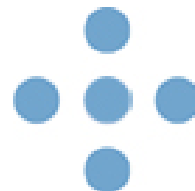
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 17. desember 2018:

Saksnr.	Sakstittel
Sak 143-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 144-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 19. november 2018
Sak 145-2018	Innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. off.loven § 23, 1. ledd.</i>
Sak 146-2018	Andre prismodeller for legemidler <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. off.loven § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd.</i>
Sak 147-2018	Lenalidomid (Revlimid®) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon
Sak 148-2018	Letermovir (Prevymis®) ved forebygging av cytomegalovirusykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon
Sak 149-2018	Tivozanib (Fotivda®) til behandling av avansert nyrecellekarsinom
Sak 150-2018	Emicizumab (Hemlibra®) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)
Sak 151-2018	Osimertinib (Tagrisso®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon Saken ettersendes
Sak 152-2018	Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av barn og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktære, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefallakutt lymfoblastisk leukemi
Sak 153-2018	Velmanase alfa (Lamzedo®) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose
Sak 154-2018	Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa - ny vurdering
Sak 155-2018	Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A - ny vurdering
Sak 156-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 157-2018	Eventuelt

Stjørdal, 10. desember 2018

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 144-2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 19. november 2018

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 19. november 2018 til godkjenning.

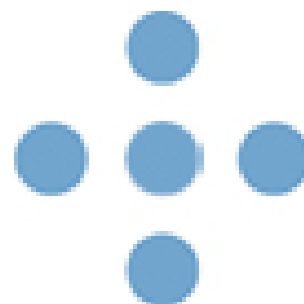
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 19. november 2018 godkjennes.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 19. november 2018



Protokoll - til godkjenning

Vår ref.:
2018/227

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

Sted/dato:
Gardermoen, 17.12.2018

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	19. november 2018 klokka 14.00
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel Gardermoen

Tilstede

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

Forfall

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

Sak 129-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Saksnr.	Sakstittel
Sak 129-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 130-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. oktober 2018
Sak 131-2018	Iksekizumab (Taltz®) til behandling av psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en eller flere DMARD behandlinger – ny vurdering
Sak 132-2018	Tofacitinib (Xeljanz®) i kombinasjon med metotreksat til behandling av psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en tidligere behandling med DMARD
Sak 133-2018	Iksekizumab (Taltz®) til behandling av plakkpsoriasis – ny vurdering
Sak 134-2018	Nonakog beta pegol (Refixia®) til behandling av hemofili B – ny vurdering
Sak 135-2018	Brentuksimabvedotin (Adcetris®) til behandling av pasienter med CD30 + kutan T-celle lymfom
Sak 136-2018	Etelkalsetid (Parsabiv®) ved sekundær hyperparatyreoidisme hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse
Sak 137-2018	Regorafenib (Stivarga®) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC)
Sak 138-2018	Erfaringene fra Danmark med modellen med karantenetid før ny pris - vurdering
Sak 139-2018	Innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud
Sak 140-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 141-2018	Referatsaker - Brev fra Legemiddelindustrien datert 25. oktober, vedr. Nasjonale retningslinjer for bruk av legemidler før markedsføringstillatelse
Sak 142-2018	Eventuelt

Beslutning:

Innkalling og sakslisten godkjennes.

**Sak 130-2018 Godkjenning av protokoll fra møte i
Beslutningsforum for nye metoder, den 22. oktober
2018**

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. oktober 2018 godkjennes.

**Sak 131-2018 Iksekizumab (Taltz®) til behandling av
psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har
hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en
eller flere DMARD behandlinger – ny vurdering
(ID2017_084)**

Beslutning:

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

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

Iksekizumab (Taltz®) innføres ikke til behandling av psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en eller flere DMARD behandlinger.

**Sak 132-2018 Tofacitinib (Xeljanz®) i kombinasjon med
metotreksat til behandling av psoriasisartritt hos
voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons
på, eller er intolerante mot, en tidligere behandling
med DMARD (ID2017-108)**

Beslutning:

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

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

Tofacitinib (Xeljanz®) innføres ikke til kombinasjonsbehandling med metotreksat av psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en eller flere DMARD behandlinger.

Sak 133-2018 Iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis – ny vurdering (ID-nr 2015_055)

Beslutning:

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

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

1. Iksekizumab (Taltz®) kan innføres til behandling av plakkpsoriasis.
2. En innføring forutsetter at prisen blir lik eller lavere enn dagens pris og at legemiddelet skal inngå i fremtidige LIS-anbud. Legemiddelet vil bli tilgjengelig på denne indikasjonen fra 15. desember 2018.

Sak 134-2018 Nonakog beta pegol (Refixia®) til behandling av hemofili B – ny vurdering (ID2016_071)

Beslutning:

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

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

1. *Nonakog beta pegol (Refixia®)* innføres ikke til generell bruk i behandling av hemofili B, men kan benyttes i følgende situasjoner:
 - a) pasientene har intoleranse for *Alprolix®* og/eller
 - b) effekten av *Alprolix®* er utilstrekkelig
2. En innføring forutsetter at prisen blir lik eller lavere pris enn dagens pris og at legemiddelet skal inngå i fremtidige LIS-anbud.

Sak 135-2018 Brentuksimabvedotin (Adcetris®) til behandling av pasienter med CD30+ kutan T-celle lymfom (ID2017_075)

Beslutning:

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

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

Brentuksimabvedotin (Adcetris®) innføres ikke til behandling av pasienter med CD30+ kutan T-celle lymfom.

Sak 136-2018 Etelkalsetid (Parsabiv®) til behandling av sekundær hyperparatyreoidisme hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse (ID2016_54)

Beslutning:

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

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

Etelkalsetid (Parsabiv®) innføres ikke til behandling av sekundær hyperparatyreoidisme hos voksne med kronisk nyresykdom som står på hemodialyse.

Sak 137-2018 Regorafenib (Stivarga) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC) (ID2017_032)

Beslutning:

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

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

Regorafenib (Stivarga®) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med hepatocellulært karsinom som har blitt behandlet med sorafenib.

Sak 138-2018 Erfaringene fra Danmark med modellen med karantenetid før ny pris - vurdering

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tar erfaringene fra Danmark med modellen med karantenetid før ny pris til orientering.

Sak 139-2018 Innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud

Saken utsettes.

Sak 140-2018 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

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

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 4. november 2018 tas til orientering.

Sak 141-2018 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

1. Brev fra Legemiddelindustrien (LMI) datert 25 oktober 2018 vedr. Nasjonale retningslinjer for bruk av legemidler før markedsføringstillatelse

Beslutning:

Fremlagte saker tas til orientering.

Sak 142-2018 Eventuelt

- A. *Stevning fra SMA-Norge - Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi*

Det ble gitt en kort orientering om status i søksmål fra SMA Norge.

Beslutning

Beslutningsforum for nye metoder tok informasjonen til orientering.

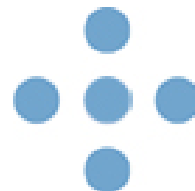
Gardermoen, 17. desember 2018

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF



Møtedato: 17.12.2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 145-2018

Innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven 23.1.



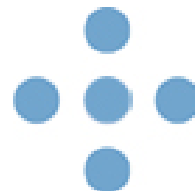
Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 146-2018 Andre prismodeller for legemidler

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 13, 1. ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 147-2018 Lenalidomid (Revlimid®) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon (ID2017_049)

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

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Lenalidomid (Revlimid®) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Lenalidomid (Revlimid®) innføres ikke til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2016_090 Lenalidomid (Revlimid®) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon

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

Deres ref.:

Vår ref.:

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

Sted/dato:
Stjørdal, 7.12.2018

NOTAT - ID2017_049 Lenalidomid (Revlimid®) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

- Lenalidomid (Revlimid®) skal ikke innføres til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt hurtig metodevurderingen av legemiddelet Lenalidomid (Revlimid®) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av Celgene. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Myelomatose: Myelomatose (benmargskreft, multippelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunglobuliner og man antar at den maligne transformasjonen skjer i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. 2016 ble det diagnostisert 429 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 246 menn og 183 kvinner. Risikoen for å bli rammet av myelomatose øker med alderen. Omtrent 45 %

av pasientene er < 70 år og cirka 10 % er mellom 60–65 år ved diagnosetidspunktet. Færre enn 1 % er < 40 år. Medianalderen ved diagnosetidspunktet er 71 år.

Plager som pasienten først merker er vedvarende smerter som ofte kommer fra skjelettet og/eller nyrene. Svulstvevet fortrenger den normale benmargen og bryter ned benvev slik at det oppstår osteoporose og brudd. Nyrefunksjonen svekkes av proteinavleiringer som blokkerer nyrekanalene. Pasientene har ofte betydelig nedsatt livskvalitet, med redusert fysisk funksjonsevne og smerter. Hyperkalsemi, nyresvikt og infeksjoner er de viktigste komplikasjonene forbundet med sykdommen. Anemi og infeksjoner er hyppige på grunn av den sviktende produksjonen av normale antistoffer. Nyresvikt og ukontrollerbare infeksjoner er de viktigste dødsårsakene. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

Behandling: Per i dag finnes ingen kurativ behandling mot myelomatose. Det foreligger nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose, som for tiden er under revisjon. Dagens behandling tar sikte på å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Indikasjon for behandling foreligger først når pasienten har påvist myelomatose med funn/organskade som kan relateres til underliggende klonal plasmacellesykdom og/eller markører som indikerer at organskade sannsynligvis vil utvikles innen 2 år. Hos pasienter under 70 år er etablert primærbehandling høydose kjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelletransplantasjon (HMAS), med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. Behandlingen består av tre faser: induksjonsbehandling, stamcellehøsting og HMAS. Vedlikeholdsbehandling etter ASCT er definert som langtidsbehandling, gjerne over 2-3 år, med det formålet å opprettholde responsen som oppnås ved ASCT, og dermed forlenge tiden til første tilbakefall av sykdommen og forlenge overlevelse. Per i dag er det kun lenalidomid som er godkjent til bruk som vedlikeholdsbehandling av pasienter som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon.

Vedlikeholdsbehandling med lenalidomid er allerede tatt i bruk i ulik grad i de forskjellige helseregionene i Norge, og det anslås at omtrent 2/3 av alle aktuelle pasienter mottar dette i dag. Off-label-vedlikeholdsbehandling med talidomid eller bortezomib forekommer også, men slik behandling skjer kun sporadisk.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er basert på den randomiserte, dobbelblindete, fase III-studien CALGB, hvor vedlikeholdsbehandling med Revlimid ble sammenlignet med placebo.

Innspill fra kliniske eksperter tyder på at studiepopulasjonen generelt er representativ for norsk klinisk praksis. Gjennomsnittsalderen til studiepopulasjonen (57 år) er noe lavere enn gjennomsnittsalderen til pasientene som mottar vedlikeholdsbehandling etter ASCT i norsk

klinisk praksis (59 år), og induksjonsregimene studiepopulasjonen mottok i forkant av ASCT i studien var mer variert enn det som benyttes i norsk klinisk praksis.

Siden det i dag ikke er noen annen godkjent behandling i vedlikeholdsfasen etter autolog stamcelletransplantasjon, mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er «ingen behandling».

Det primære endepunkt var tid til progresjon og det sekundære endepunktet var totaloverlevelse. Etter en median oppfølgingstid på 91 måneder, viste pasientene i lenalidomidarmen forbedret tid til sykdomsprogresjon sammenlignet med pasientene i placebo-armen (HR=0,57, 95 % KI=0,46-0,71; $p<0,0001$). Median tid til progresjon var 57,3 måneder i lenalidomid-armen og 28,9 måneder i placebo-armen. Det ble også demonstrert en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasientene som mottok vedlikeholdsbehandling med lenalidomid sammenlignet med placebo (HR=0,61, 95 % KI=0,46-0,80; $p=0,0004$). Median overlevelse var 113,8 måneder i lenalidomid-armen og 84,1 måneder i placebo-armen. Studien dokumenterer en signifikant mereffekt ved bruk av lenalidomid i vedlikeholdsbehandling sammenlignet med placebo med hensyn på både tid til sykdomsprogresjon og død.

Det er likevel noe usikkerhet knyttet til størrelsen på mereffekten, siden en interimanalyse av studiedataene i 2009 viste bedre utfall for pasientene i lenalidomidgruppen enn pasientene i placebogruppen, og det ble besluttet at studien skulle avblindes. Pasientene uten progressiv sykdom i placebo-armen fikk da anledning til å krysse over til behandling med lenalidomid. Som følge av dette har Celgene gjort statistiske justeringer av Progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse i placeboarmen med det formål å redusere eventuell bias som følge av cross over. SLV mener det er sannsynlig at denne effektjusteringen i stor grad vil overestimere effektforskjellen mellom behandlingsgruppene, og har derfor brukt de ujusterte effektestimatene fra studien i sin hovedanalyse.

I CALGB-studien fikk pasientene administrert lenalidomid i henhold til godkjent preparatomtale, dvs. daglig. I sin analyse har Celgene lagt til grunn at pasientene kun får administrert lenalidomid på dag 1–21 av hver 28-dagers behandlingscyklus. SLV mener det er svært usikkert om en slik redusert dosering ikke vil ha noen innvirkning på effekten av behandlingen, og har derfor brukt samme dosering som ble benyttet i studien og godkjent preparatomtale i sin hovedanalyse, dvs. dosering på dag 1-28 av hver 28-dagerssyklus.

Helseøkonomi

SLV vurderte den innsendte analysen og forutsetninger for denne, og gjorde noen endringer knyttet til:

- Effektdata - endret fra cross over-justerte data til ujusterte effektdata.
- Dosering
- Tidshorisonen

- Like nyttevekter for lenalidomid og placebo i stadiet «progresjonsfri på behandling» (firma har brukt lavere verdi for placebo enn for lenalidomid)
- Nyttetap - bivirkninger
- Parametriseringen av totaloverlevelse og PFS data
- Analysene er oppdatert med gjeldende LIS-pris for lenalidomid Merkkostnad per vunnet QALY beregnes

Merkkostnad for Revlimid® sammenliknet med ingen behandling ved bruk av rabatterte pris er [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). SLV antar at den totale årlige budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Revlimid til den aktuelle indikasjonen vil være om lag [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på LIS-pris. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

Finansieringsansvaret for Revlimid® ble i 2017 overført fra folketrygden til spesialisthelsetjenesten. Det ble i den sammenheng bestilt metodevurdering for tre indikasjoner. Beslutningsforum besluttet i sak 106-2018 at lenalidomid (Revlimid®) i kombinasjon med deksametason (Rd18) kan innføres til behandling av voksne med tidligere ubehandlet myelomatose, hvor transplantasjon ikke er aktuelt dersom pasienten ikke kan få standardbehandling med kombinasjonsregiment med bortezomib/melfalan/prednisolon. Metodevurderingen for Revlimid® til kombinasjonsbehandling med deksametason skal ifølge Bestillerforum (sak 172-18) avvantes. I tillegg er det kommet et metodevarsel for kombinasjonsbehandling med deksametason til behandling av pasienter som har fått minst én tidligere behandling. Vi er gjort kjent med at vedlikeholdsbehandling med Revlimid® er i ulik grad allerede innført ved flere sykehus og nyttes på flere indikasjoner. Denne bruken er ifølge SLV ikke trukket fra i budsjettanslaget.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Til tross for at metodene synes å ha betydelig effekt er prisen så høy at merkkostnaden per godt leveår ligger høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling. Dette gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene. I en samlet vurdering av tilgjengelig kunnskap om effekt og pris mener fagdirektørene at metoden ikke skal tas i bruk.

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

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Celgene har i vedlegg kommentert hurtig metodevurderingen.

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til rapport inkl. vedlegg fra Celgene:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenalidomid_Revlimid%20\(ID2017_49%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenalidomid_Revlimid%20(ID2017_49%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 23. november 2018

Sak til beslutning:

ID 2018_013 Letermovir (Prevymis) Forebygging av cytomegalovirusykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk, datert 26.10.2018 med tittel «Letermovir (Prevymis) Forebygging av cytomegalovirusykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon», ID2018_013.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 23.11.18 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Lilly Shi

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

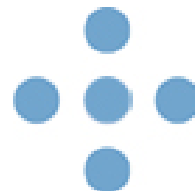
Logg og tidsbruk for metodevurdering

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	20-04-2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	24-04-2017
Kontakt med produsent opprettet	09-11-2017
Dokumentasjon mottatt	30-04-2018
Start metodevurdering	19-12-2017
Fagekspert kontaktet første gang	09-10-2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	04-10-2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	02-10-2017
Dato for klarert i Bestillerforum	29-10-2018
Dato mottatt i RHF-ene	29-10-2018
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	112 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	287 dager

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

Vedlegg 2 logg metodevurdering ID2017_049 Lenalidomid (Revlimid®) til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som har gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 148-2018 Letermovir (Prevymis®) til forebygging av cytomegalovirus reaktivering hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon (ID2018_013)

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

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Letermovir (Prevymis®) til forebygging av cytomegalovirus reaktivering hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Letermovir (Prevymis®)* kan nyttes til forebygging av cytomegalovirus reaktivering hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon.
2. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.
3. Legemiddelet vil være tilgjengelig når firma markedsfører det.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2018_013 Letermovir (Prevymis®) til forebygging av cytomegalovirus reaktivering hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon

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

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Henrik A. Sandbu 958 71 772Sted/dato:
Stjørdal, 7.12.2018

NOTAT - ID2018_013 Letermovir (Prevymis®) til forebygging av cytomegalovirus reaktivering hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

Letermovir (Prevymis®) kan nyttes til forebygging av cytomegalovirus reaktivering hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon.

Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.

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

Legemiddelet vil være tilgjengelig når firma markedsfører det.

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt hurtig metodevurderingen av legemiddelet Letermovir (Prevymis®) til forebygging av cytomegalovirus (CMV) reaktivering hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av MSD. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Pasientpopulasjonen: En allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon (HSCT) er en meget komplisert behandling, og CMV infeksjon/reaktivering er en av flere mulige komplikasjoner. I følge norske klinikere er det ca. 90 voksne pasienter som gjennomgår en allogen HSCT årlig i Norge. Median alder for allogen HSCT i Norge er 57 år, median alder for CMV positive transplanterte pasienter antas av norske klinikere å være tilsvarende. Andel pasienter som er CMV-seropositive er 80-90 %. Dette tilsvarer at om lag 70-80 pasienter er aktuelle for behandling med letermovir i Norge per år. Relevant pasientpopulasjon med hensyn på alvorlighetsberegningene i denne metodevurderingen er voksne CMV-seropositive pasienter som har gjennomgått allogen hematopoetisk stamcelletransplantasjon behandlet med dagens standardbehandling. SLV har

beregnet alvorlighetsgraden for den relevante pasientpopulasjonen behandlet med dagens standardbehandling til et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13,3 QALY.

Behandling: I Norge har det nasjonale transplantasjonsmiljøet adaptert den europeiske blod- og beinmargstransplantasjonsgruppen konsensusretningslinjer for allogen stamcelletransplantasjon, den er her benevnt som standardbehandling. Standardbehandling med pre-emptiv behandling (PET) - behandling igangsettes ved økende viruskonsentrasjon. Ettersom de antivirale legemidlene som benyttes ved PET-behandling ved CMV infeksjon er forbundet med uønskede bivirkninger hos transplanterte pasienter, gis ikke disse legemidlene forebyggende til samtlige pasienter. I norsk klinisk praksis avvendes oppstart med slik behandling til det forekommer en CMV infeksjon/reakivering og man overvåker derfor kliniske parametere og virusmengden i blodet hos pasienten 1-2 ganger per uke i minimum 100 dager etter transplantasjon. For nærmere beskrivelse av denne metoden se metodevurderingen.

Letermovir er indisert som profylakse mot cytomegalovirus (CMV)-reakivering og -sykdom hos voksne CMV-seropositive mottagere [R+] i forbindelse med allogen HSCT. Letermovir hemmer CMV-DNA-terminase-komplekset som er nødvendig for spaltning og pakking av viralt nyreplikert DNA. Letermovir påvirker dannelsen av riktig enhetslengde på genomer og interfererer med virion-modning. Begge disse interaksjonene kan påvirke bivirkningsprofilen og effekten av andre legemidler ved samtidig administrasjon av letermovir. Utover potensielle interaksjoner virker letermovir å være godt tolerert. Letermovir tas som tablett og er tilgjengelig som konsentrat til infusjonsvæske. De mest vanlig rapporterte bivirkningene som oppsto hos minst 1 % av pasientene i letermovirgruppen og med hyppighet større enn placebo var: Kvalme (7,2 %), diaré (2,4 %) og oppkast (1,9 %).

SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er standardbehandling med PET uten bruk av letermovir som profylakse.

Effektdokumentasjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er basert på en randomisert placebokontrollert, dobbeltblindet studie hvor letermovir gis som profylakse mot CMV infeksjon/reakivering etter allogen HSCT. I begge behandlingsarmer kunne pasientene motta PET-behandling ved begynnende CMV-infeksjon. Ved oppstart av PET ble letermovir-behandlingen avsluttet.

Endepunktene i studien var definert som følger:

- Primære endepunkt: Andel pasienter med klinisk signifikant CMV infeksjon innen 24 uker etter transplantasjon (av pasienter som ikke hadde detekterbar CMV DNA ved randomisering)
- Sekundære endepunkt: Andel pasienter med klinisk signifikant CMV infeksjon innen 14 uker etter transplantasjon. Tid til klinisk signifikant CMV infeksjon.
- Utforskende «exploratory» endepunkter: dødelighet (alle årsaker), raten for graft etablering, GVHD og infeksjoner (andre enn CMV infeksjon) under studieforløpet.

Letermovir ga signifikant lavere forekomst av CMV infeksjon, men det ble ikke vist signifikant forskjell i CMV sykdom. Letermovir gir trolig lavere mortalitet. SLV mener at data for dødelighet relatert til CMV-infeksjon fra studien er heftet med stor usikkerhet. Dødelighet var valgt som et utforskende

endepunkt i studien, det var forskjell mellom behandlingsarmene, men resultatene var ikke signifikante. Forskjellen var størst i høyriskogruppen.

Den norske kliniker som SLV har konferert med mener de som utvikler CMV infeksjon i hovedsak er pasienter som behandles med ytterligere immunsuppressive legemidler fordi de har alvorlig GHVD (transplantat-mot-vert-sykdom). Disse pasientene klassifiseres som høyriskopasienter i studien.

Studiedata tyder som nevnt på at forskjell i dødelighet mellom letermovir og kontrollgruppen var større i høyriskogruppen. I MK-8228-001 studien var 31 % av pasientene definert som høyriskopasienter. I følge SLV får trolig høyriskogruppen en større overlevelsesgevinst ved letermovirbehandling enn de øvrige pasientene. MSD har ikke levert subgruppe-analyser av kostnadseffektivitet hos pasienter som er definerte som høyriskopasienter.

Helseøkonomi

I den økonomiske analysen sammenlignes profylaktisk behandling med letermovir som tilleggsbehandling til standardbehandling (SoC), med SoC alene. Profylaktisk behandling med letermovir representerer en tilleggsbehandling til dagens standardbehandling, som tilsvarer en gjennomsnittlig behandlingkostnad på ca. 105 000 NOK (eks mva) per pasient i form av legemiddelkostnader. Behandling med letermovir vil imidlertid redusere ressursbruk relatert til behandling av CMV infeksjon sammenlignet med dagens standardbehandling ved at antallet CMV infeksjoner som krever behandling reduseres.

Gjennom LIS er det tilbudt rabatterte priser (LIS-AUP) for antivirale legemidler (ganciklovir og valganciklovir). Legemiddelprisene som er benyttet i den innsendte modellen er basert på offentlige priser. Det er ikke tatt hensyn til konfidensielle priser for de antivirale legemidlene som brukes i PET-behandling. Kostnadene relatert til PET-behandling i modellen er derfor noe overestimert i forhold til de faktiske kostnadene. Dersom man endrer legemiddelprisene under PET-behandling til å basere seg på LIS-AUP (eks mva) endrer resultatene seg i ubetydelig grad.

Den helseøkonomiske modellen er i meget stor grad drevet av data på dødelighet. Det er stor usikkerhet i forskjellen i dødelighet mellom letermovirgruppen og placebogruppen som ble rapportert i den aktuelle studien. SLV har ikke grunnlag for å konkludere hvor stor den eventuelle overlevelsesgevinsten er ved profylaktisk behandling med letermovir, annet enn at det virker sannsynlig at bruk av letermovir kan redusere dødelighet. SLV har derfor presentert resultatet for kostnadseffektivitet i et intervall. IKER er presentert i et spenn fra 330 000 til 2 300 000 NOK per vunnet QALY.

Siden studiedata tyder på at høyriskogruppen får en større overlevelsesgevinst ved letermovirbehandling enn de øvrige pasientene øker sannsynligheten for at behandling med letermovir kan være kostnadseffektiv for høyriskopasienter. Definisjonen av høyriskopasienter er relativt lik i studien og i norsk klinisk praksis. I norsk klinisk praksis defineres pasienter med lymfoproliferative sykdommer som er tungt behandlet før transplantasjonen (blant annet med alemtuzumab) som høyriskopasienter, dette er ikke nevnt i studieprotokollen.

SLV estimerte at å behandle aktuelle pasienter med letermovir vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 9,2 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. SLV hadde ikke grunnlag for å konkludere hvor stor den eventuelle overlevelsesgevinsten er ved profylaktisk behandling er. Kostnadseffektiviteten er derfor meget usikker. Dette gjelder en pasientgruppe som i utgangspunktet er meget alvorlig syke, og som får en ressurskrevende behandling (HSCT), og i denne saken vurderes en metode som øker sannsynligheten for at en lykkes med behandlingen. Prioriteringsmeldingen åpner for at skjønnsmessige vurderinger skal inngå i totalvurderingen av et tiltak dersom det er stor usikkerhet knyttet til dokumentasjonen

ICER intervallet på 330 000 – 2 300 000 må tolkes med varsomhet. Det er ikke grunnlag for å si at ett punkt i intervallet er mer sannsynlig enn noe annet. SLV vurderer at metoden sannsynligvis reduserer dødeligheten, men det er usikkerhet knyttet til forskjell i dødelighet. ICER påvirkes i stor grad av hvor sannsynlig det er at dødeligheten i klinisk praksis er slik som vist i studien. Sensitivitetsanalysen (tabell 9 i metodevurderingen) utført av SLV belyser at resultatene er veldig følsomme for endringer i data på dødelighet. Er forskjellen i dødelighet i klinisk praksis mindre enn i studien, vil ICER øke. ICER blir ikke vesentlig forhøyet før forskjell i total dødelighet blir redusert med over 50 %.

Med utgangspunkt i at kostnadseffektiviteten antas å være bedre for pasienter i høyrisikogruppen kunne en innføring av metoden avgrenses til denne gruppen. Fagdirektørene har i en skjønnsmessig vurdering lagt vekt på den samlede ressursinnsatsen for hele denne pasientgruppen og at det ikke er tilstrekkelig grunnlag for å avgrense til høyrisikogruppen. I en samlet vurdering av alvorlighet, det vi kan anta om effekt og kostnadseffektivitet samt den samlede ressursinnsatsen som i utgangspunktet nyttes til gruppen av pasienter, anbefaler derfor fagdirektørene at denne metoden skal kunne nyttes for hele den aktuelle pasientpopulasjonen.

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

	Metode	Kommentar
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser vil få betydning for prioriteringer mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	MSD har i vedlegg kommentert hurtig metodevurderingen, og estimerer IKER til å være 330 000 NOK. Legemiddelet har ikke rabatt og vil være tilgjengelig så fort firma markedsfører det.

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. [Logg metodevurdering](#)
3. Link til rapport [inkl. vedlegg fra MSD](#):
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Letemovir%20\(Prevymis\)%20Endelig%20rapport.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Letemovir%20(Prevymis)%20Endelig%20rapport.pdf)

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 23. november 2018

Sak til beslutning:

ID 2018_013 Letermovir (Prevymis) Forebygging av cytomegalovirusykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk, datert 26.10.2018 med tittel «Letermovir (Prevymis) Forebygging av cytomegalovirusykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon», ID2018_013.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 23.11.18 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Lilly Shi

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

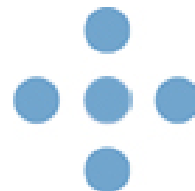
PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurdering

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	09-03-2018
Kontakt med produsent opprettet	01-02-2018
Dokumentasjon mottatt	16-03-2018
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	13-08-2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	28-09-2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	26-10-2018
Dato for klarert i Bestillerforum	23-11-2018
Dato mottatt i RHF-ene	23-11-2018
Dato for supplerende opplysninger	29-08-2018, 07-09-2018
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	20 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	224 dager

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



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 149-2018 Tivozanib (Fotivda®) til behandling av avansert nyrecellekarsinom (ID2017_079)

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

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Tivozanib (Fotivda®) til behandling av avansert nyrecellekarsinom* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Tivozanib (Fotivda®) innføres ikke til behandling av avansert nyrecellekarsinom

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2017_079 Tivozanib (Fotivda®) til behandling av avansert nyrecellekarsinom

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

Deres ref.:

Vår ref.:

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

Sted/dato:
Stjørdal, 7.12.2018

NOTAT - ID2017_079 Tivozanib (Fotivda®) til behandling av avansert nyrecellekarsinom

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at:

- Tivozanib (Fotivda®) skal ikke innføres til behandling av avansert nyrecellekarsinom.

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av tivozanib (Fotivda®) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. Statens Legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjonen som er innsendt av produsenten EUSA Pharma. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Fra metodevurderingen

Nyrecellekarsinom:

Kreft i nyrene, nyrecellekarsinom (RCC), er en alvorlig sykdom. Historisk sett har ca. en tredjedel med nyrecellekreft ikke blitt diagnostisert før de har utviklet metastaser. Dette er en gruppe pasienter med dårlige leveutsikter samlet sett, og 5 års overlevelse er angitt å ligge mellom 0 og 20 %. RCC utgjør cirka 80–90 % av alle maligne nyresvulster, og cirka 2,5 % av det årlige antallet krefttilfeller i Norge. Cirka 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, og forekomsten er størst i aldersgruppen 50–70 år. EUSA Pharma har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet med relevant komparator. SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling:

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft fra Helsedirektoratet. De nasjonale retningslinjene er under revurdering. Retningslinjene anbefaler sunitinib som førstelinjebehandling for pasienter med metastatisk eller avansert nyrecancer med klarcellet histologi. Ved kontraindikasjoner for eller raskt innsettende intolerable bivirkninger under sunitinib behandling bør pasienten få tilbud om pazopanib. Kliniske eksperter SLV var i kontakt med mente at sunitinib og pazopanib er likestilte i norsk klinisk praksis.

Behandling med tivozanib:

Tivozanib er indisert hos voksne pasienter som førstelinjebehandling av avansert RCC og hos voksne pasienter som er inhibitor-naive overfor VEGFR og mTOR signaleringsvei i henhold til sykdomsprogresjon etter en tidligere cytokinbehandling for avansert RCC. Tivozanib er en proteinkinasehemmer som fører til hemming av tumorvekst.

Omtrent 250-300 pasienter er aktuelle for behandling med tivozanib årlig. Medikamentet tas som kapsler.

De vanligste bivirkningene er hypertensjon (47,6 %), dysfoni (26,9 %), fatigue (25,8 %) og diaré (25,5 %) hvor den mest alvorlige bivirkningen er hypertensjon.

Tilgjengelig dokumentasjon av effekt:

Sunitinib og pazopanib er likestilte i klinisk praksis og komparator avhenger av hvilket legemiddel som blir førstevalget i LIS-avtale 1807h for onkologipreparater mot nyrekreft. Basert på avsnittene over mener SLV at nåværende anbudsvinner sunitinib vil være den mest relevante komparatoren.

EUSA Pharma har levert inn en populasjonsjustert indirekte sammenligning (MAIC) hvor tivozanib sammenlignes med sunitinib og pazopanib i førstelinje.

SLV merket seg at studiepopulasjonen ikke var helt lik en norsk populasjon, men vurderte likevel at studiepopulasjonen var tilstrekkelig lik denne populasjonen. Dosering og behandlingsvarighet av tivozanib var representativt for hvordan tivozanib vil bli brukt i klinisk praksis.

Den matchingbaserte analysen viser ingen signifikant forskjell for progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse tivozanib sammenliknet med sunitinib og pazopanib. Svakheter i innlevert analyse gjør imidlertid at resultatene er meget usikre. SLV tolket resultatene slik at:

- grad av bias er ukjent
- grad av bias trolig betydelig
- grad av bias kan være større enn de effektene som estimeres i analysen

I tillegg mangler komparativ vurdering av bivirkninger forbundet med tivozanib vs. sunitinib og pazopanib. SLV oppsummerer basert på innleverte analyser og dokumentasjon at det ikke er noe bevis for at tivozanib er mer effektiv enn sunitinib eller pazopanib og at resultatene er meget usikre. I beste fall har tivozanib sammenliknbar effekt.

Helseøkonomi:

Legemidler til førstelinjebehandling av metastatisk eller avansert RCC kjøpes inn av sykehusene gjennom et anbud. I LIS-avtale 1807h for onkologipreparater mot nyrekreft i perioden 01.02.2018 – 31.01.2019 – med opsjon til forlengelse til 30.04.2019 ble førstevalget sunitinib. LIS spesialistgruppes anbefalinger skal nyttes som instruks. Instruksen betyr at rimeligste alternativ skal velges blant de ulike behandlingsalternativene. Der spesialistgruppen har foretatt en rangering skal førstevalg benyttes i oppstart av behandling. Dersom rimeligste alternativ ikke kan brukes av medisinske årsaker, skal det begrunnes i pasientens journal.

SLV har ikke vurdert om behandling med tivozanib er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som komparator. Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen. Vi har fra LIS mottatt en oversikt over behandlingstkostnader som er gitt inn i anbudet.

Maksimal AUP er gjeldende pris for tivozanib. For komparatorerne sunitinib og pazopanib har vi tilbud i onkologianbudet LIS 1807. Kostnadene er legemiddelkostnad for en måneds behandling:

Produkt	Lis AUP

Produkt	Maks AUP

Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med tivozanib kan rettferdiggjøre at Fotivda® kan ha en høyere pris enn de andre godkjente alternativene.

Prisbildet vil endre seg i neste onkologianbud LIS 1907 som trer i kraft 1. april 2019.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Resultatene i analysene er usikre, og det er ikke vist at tivozanib er mer effektiv enn komparator. Prisen er høyere enn alternativene. Det er ikke dokumentert at legemiddelet kan ha en høyere pris enn de andre legemidlene i anbudet. Metoden kan derfor ikke innføres. Her presenteres vurderingen i en matrise:

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er ifølge SLV ikke noe bevis for at tivozanib er mer effektiv enn sunitinib eller pazopanib og at resultatene er meget usikre. I beste fall har tivozanib sammenliknbar effekt.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV godtok studiepopulasjonen.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Prisen er høyere enn komparator, en innføring vil gi budsjettkonsekvenser.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	<p>Prisbildet vil endre seg i neste onkologianbud LIS 1907 som trer i kraft 1. april 2019.</p> <p>I kommentar fra firmaet argumenterer de for at behandlingseffekten av tivozanib er sammenlignbar med behandlingseffekten til sunitinib og pazopanib.</p>

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra sekretariatet for Nye Metoder
2. Logg for hurtig metodevurdering
3. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp/LIS, unntatt offentlighet iht. off.loven § 13. 1,ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd
4. Link til rapport:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tivozanib%20\(%20Fotivda\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tivozanib%20(%20Fotivda)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 21. november 2018

Sak til beslutning:

ID2017_079 Tivozanib (Fotivda) til førstelinjehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk, datert 29.10.2018 med tittel «Tivozanib til førstelinjehandling av avansert nyrecellekarsinom», ID2017_079.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har under møte i Bestillerforum RHF 19.11.18 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Rådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

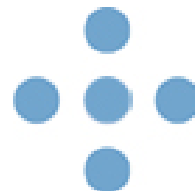
PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurdering

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	18-08-2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	25-09-2017
Kontakt med produsent opprettet	30-06-2017
Dokumentasjon mottatt	03-09-2018
Start metodevurdering	03-09-2018
Fagekspert kontaktet første gang	27-09-2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	18-10-2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	29-10-2018
Dato for klarert i Bestillerforum	19-11-2018
Dato mottatt i RHF-ene	21-11-2018
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	56 dager

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



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref:
2018/227

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

Sak 150-2018 Emicizumab (Hemlibra®) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer) (ID2017_104)

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

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Emicizumab (Hemlibra®) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Emicizumab (Hemlibra®) kan innføres til behandling av pasienter med hemofili A og som har utviklet inhibitorer (antistoffer).
2. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2017_104 Emicizumab (Hemlibra®) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 7.12.2018

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

ID2017_104 Emicizumab (Hemlibra®) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at emicizumab (Hemlibra®) kan nyttes til behandling av pasienter med hemofili A og som har utviklet inhibitorer (antistoffer).

Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering for emicizumab (Hemlibra®) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer). Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten/firmaet (Roche Norge AS). Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Fra metodevurderingen

I denne metodevurderingen har SLV vurdert klinisk effekt og sikkerhet samt kostnader ved bruk av emicizumab sammenliknet mot dagens standardbehandling (såkalt bypass-behandling), til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer) mot faktor VIII.

Hemofili A er en arvelig sykdom som skyldes redusert eller manglende aktivitet av koagulasjonsfaktor VIII. Sykdommen nedarves ved kjønnsbunden recessiv arv, i hovedsak er det gutter som har denne sykdommen. Pasienter med mindre enn 1 % av normal faktor VIII aktivitet klassifiseres normalt som alvorlige tilfelle. De alvorlige tilfellene kjennetegnes ved

spontane leddblødninger, bløtvevsblødninger, ukontrollerte blødninger ved operasjon, mage-tarm blødning og hjerneblødninger. Ved mildere former for hemofili A sees blødninger stort sett i forbindelse med traumer eller kirurgiske inngrep. Ubehandlet er alvorlig hemofili A en meget alvorlig sykdom, tidligere døde de fleste pasienter med alvorlig hemofili A i barneårene. I løpet av de siste tiårene har imidlertid tilgang på koagulasjonsfaktorer, først derivert fra plasma og senere rekombinante faktorer, gjort at de fleste av disse pasientene får få komplikasjoner og har tilnærmet normal forventet levealder.

Alvorlighetsgraden av hemofili er uendret gjennom hele livet, og den er alltid den samme innen den samme slekten. Det er ca. 330 personer med hemofili A i Norge. Av disse har ca. 45 % hemofili A av alvorlig grad, dvs. totalt omtrent 150 pasienter i Norge.

En av de mest alvorlige bivirkningene som følger av den vanligste behandlingen gitt til pasienter med hemofili A (erstatningsbehandling med rensed FVIII) er utviklingen av nøytraliserende antistoffer mot faktor VIII (inhibitorer). Ca. 25-30 % av pasientene med hemofili A som har fått FVIII konsentrat utvikler antistoffer mot faktor VIII. Inhibitordannelse forekommer hyppigere ved oppstart av behandling, vanligvis innen de første 50 dosene, altså er små barn oftest berørt, men inhibitorer kan også oppstå senere i livet.

Behandling

Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer for denne pasientgruppen, men fagmiljøene har utarbeidet nordiske behandlingsveiledere. Det er ulik behandling for lavt og høyt inhibitor-nivå, for nærmere beskrivelse av disse se metodevurderingen.

Emicizumab er indisert til rutinemessig profylakse for å forebygge blødningsepisoder hos pasienter med hemofili A med antistoff mot faktor VIII. Det kan brukes i alle aldersgrupper. Emicizumab binder aktivert faktor IX og faktor X for å gjenopprette funksjonen til manglende faktor VIII som er nødvendig for effektiv hemostase. Virkestoffet har ingen strukturlikhet eller homolog sekvens med faktor VIII og induserer eller forsterker dermed ikke utviklingen av direkte inhibitorer av faktor VIII. Legemidlet administreres som en subkutan injeksjon. Anbefalt dose er 3 mg/kg én gang per uke de første 4 ukene (startdose), etterfulgt av 1,5 mg/kg én gang per uke (vedlikeholdsdose).

De vanligste bivirkningene rapportert i ≥ 10 % av pasientene behandlet med minst én dose emicizumab var: reaksjoner på injeksjonsstedet (19 %), hodepine (15 %) og artralgi (10 %). De mest alvorlige bivirkningene rapportert i kliniske studier med emicizumab var trombotisk mikroangiopati og trombotiske hendelser, inkludert kavernøs sinustrombose og overfladisk venetrombose samtidig med hudnekrose.

SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er aktivert protrombinkompleksskonsentrat (aPCC) (Feiba). Det er da kun tatt hensyn til bruksområdet profylaktisk behandling, ettersom dette er det godkjente bruksområdet til emicizumab.

Effekt og sikkerhet

Effekten av behandling med emicizumab hos hemofili A pasienter med faktor VIII-inhibitorer er hovedsakelig dokumentert gjennom to kliniske studier. I den ene studien ble forebyggende behandling med emicizumab sammenliknet mot bypass-behandling¹ gitt episodisk/ved behov hos gutter og menn i alderen 12-75 år. I den andre studien ble forebyggende behandling med emicizumab evaluert hos pediatriske pasienter i alderen < 12 år (ingen komparator).

Blødningsrate var det viktigste utfallsmålet i studiene. Effektdataene viser at det ved den aktuelle doseringen benyttet i studiene oppnås god blødningskontroll. SLV mener at effekten er tilstrekkelig godt dokumentert til å hevde at emicizumab er minst like god som dagens standard bypass-behandling. SLV vurderer at metoden synes å være godt tolerert og at bivirkningsprofilen er akseptabel.

Firmaet mener i sin kommentar at det er godt dokumentert at Hemlibra® vil føre til en signifikant og klinisk relevant reduksjon i blødninger hos pasienter med hemofili A med inhibitorer sammenliknet med eksisterende behandlingstilbud (vedlegg 4).

Helseøkonomi

Firmaet hadde levert en kostnadsminimeringsanalyse, som forutsatte at emicizumab har minst like god effekt og sikkerhet som, dagens standardbehandling og samtidig ikke høyere kostnader enn denne. SLV vurderte derfor kun om det er tilstrekkelig sannsynliggjort at behandlingen er minst like god som dagens standardbehandling.

SLV valgte å gjøre en egen forenklet analyse og baserte sine beregninger kun på legemiddelkostnadene (maks-AUP uten mva.). Ettersom legemidlene doseres ut fra kroppsvekt, vil legemiddelkostnadene være høyere ved behandling av voksne pasienter sammenliknet med behandling av barn (pga. høyere legemiddelforbruk hos voksne).

De fleste pasientene setter denne behandlingen hjemme, og det vil derfor være svinn avhengig av vekt og pakningsstørrelse. SLV har i metodevurderingen ikke tatt hensyn til eventuelt svinn, som kan slå ut ulikt mellom preparatene/pakningene. Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har i innspill gjort rede for dette (vedlegg 5). I tabellen under er forskjellen mellom disse to beregningsmåtene synliggjort:

SLV sin analyse (gjennomsnitt av år 1 og 2) ekskl. beregning av svinn			
	Hemlibra	Feiba	Differanse
Kostnader for pasienter under 12 år			
12,5 kg	762 848,00	1 398 514,00	-635 666,00
24 kg	1 464 668,00	2 685 147,00	-1 220 479,00
Kostnader for pasienter over 12 år			
70 kg	4 271 948,00	7 831 678,00	-3 559 730,00
86 kg	5 248 393,00	9 621 776,00	-4 373 383,00

¹ aPCC (Feiba) eller rFVIIa (NovoSeven)

LIS sin analyse (gjennomsnitt av år 1 og 2) inkl. beregning av svinn			
	Hemlibra	Feiba	Differanse
Kostnader for pasienter under 12 år			
12,5 kg	██████████	██████████	██████████
24 kg	██████████	██████████	██████████
Kostnader for pasienter over 12 år			
70 kg	██████████	██████████	██████████
86 kg	██████████	██████████	██████████

De totale årlige legemiddelkostnadene vil være noe høyere det første året med behandling enn for de påfølgende årene, fordi pasientene gis en høyere dose de første fire behandlingsukene. I tabellen over er det lagt til grunn et gjennomsnitt av år 1 og 2.

Som det framgår av beregningene, vil behandling med emicizumab (Hemlibra®) sammenliknet med aPCC-behandling (Feiba) kunne medføre lavere kostnader. Kostnadsbesparelsen per pasient per år vil være avhengig av hvilke pasienter som får behandling.

Budsjettvirkningene vil kunne variere fra år til år ettersom disse påvirkes av forhold som endringer i antall pasienter som får denne behandlingen (emicizumab), alderssammensetningen blant disse og endringer i deres helsetilstand, samt av fremtidige LIS-priser.

LIS har gjort oss oppmerksomme på at i «Nordic Hemophilia Guidelines» anbefales også bruk av rFVIIa (NovoSeven®) blødningsprofylakse hos hemofili A pasienter med inhibitorer, selv om dette legemidlet ikke har godkjent indikasjon til slik profylaksebehandling. I følge klinikere dreier det seg om få pasienter som får rFVIIa (NovoSeven) profylaktisk (i perioder). LIS har ikke hatt grunnlag for kunnet regne ut de totale legemiddelkostnadene for NovoSeven®.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Det synes å være tilstrekkelig dokumentert at emicizumab (Hemlibra®) er like nyttig som dagens standardbehandling. Gitt dagens legemiddelpriser (basert på maks-AUP uten mva.), vil det å nytte emicizumab (Hemlibra®) mest trolig gi en innsparing sammenliknet med dagens standardbehandling.

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

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Det er søkt indikasjon for behandling av hemofili A uten utviklet inhibitor

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i en matrise

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Link til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20\(Hemlibra\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20(Hemlibra)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)
4. Kommentar fra firma. Her er også link:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20\(Hemlibra\)%20-%20kommentarer%20fra%20firma%20\(002\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Emicizumab%20(Hemlibra)%20-%20kommentarer%20fra%20firma%20(002).pdf)
5. Innspillsnotat fra LIS i Sykehusinnkjøp datert 28.11.2018, unntatt offentlighet, jf. offloven §13.1, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd.

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 14. november 2018

Sak til beslutning:

ID2017_104: Emicizumab (Hemlibra) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk, datert 31.10.2018 med tittel «Emicizumab (Hemlibra) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)», ID2017_104.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 14.11.18 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurdering

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10-11-2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	
Kontakt med produsent opprettet	09-11-2017
Dokumentasjon mottatt	30-04-2018
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	09-10-2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	30-10-2018
Dato for klarert i Bestillerforum	14-11-2018
Dato mottatt i RHF-ene	14-11-2018
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	184 dager

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

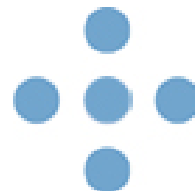
Vedlegg 2 logg metodevurdering ID2017_104 Emicizumab (Hemlibra®) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

1. Vi finner oss ikke enige i SLV sin antagelse om sammenlignbar effekt mellom Hemlibra og dagens standard behandling med aPCC (Feiba). Gjennom både dokumentasjonspakken vi sendte inn den 30.04.2018 og HAVEN1 mener vi det er godt dokumentert at HEMLIBRA vil føre til en signifikant og klinisk relevant reduksjon i blødninger hos pasienter med hemofili A med inhibitorer sammenlignet med eksisterende behandlingstilbud. I tillegg gir Hemlibra en vesentlig forbedring i administrering av behandlingen for pasientene, som bidrar til at pasientene kan leve mer normale liv, og mindre ressursbruk ved sykehuset og for sykehusets ansatte.

Det ble valgt å benytte en kostnadsminimeringsanalyse da dette ville være enklere å utvikle fra vår side, og lettere å vurdere fra SLV sin side. Det ville altså være ressursbesparende for begge parter. Ved å bruke en kostnadsminimeringsanalyse påstår vi altså ikke at effekten mellom Hemlibra og BPA er sammenlignbar. Tvert imot mener vi det er godt dokumentert at Hemlibra har en signifikant og klinisk relevant bedre effekt.

2. Gjennom dokumentasjonspakken innsendt til SLV den 30.04.2018 blir det vist at Hemlibra vil føre til en signifikant reduksjon i antall blødninger. For å forenkle analysen har SLV valgt å ekskludere kostnader knyttet til behandlede blødningshendelser, og ser heller bare på medikamentkostnader. Kostnader knyttet til innleggelse på sykehus grunnet alvorlige blødninger kan for noen pasienter være betydelige. Dersom disse kostnadene hadde blitt inkludert i analysen ville Hemlibra - som har vist å gi en betydelig reduksjon i antall blødninger – trolig blitt vist enda mer kostnadsbesparende for helseforetakene sammenlignet med dagens standardbehandling.



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 151-2018 Osimertinib (Tagrisso®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon (ID2018_057)

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

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Saken ble ettersendt 11. desember 2018.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Osimertinib (Tagrisso®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Osimertinib (Tagrisso®) innføres ikke til behandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.

Stjørdal, 11. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2018_057 Osimertinib (Tagrisso®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon

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

Deres ref.:

Vår ref.:

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

Sted/dato:
Stjørdal, 11.12.2018

NOTAT - ID2018_057 Osimertinib (Tagrisso®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at osimertinib (Tagrisso®) ikke skal innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt en hurtig metodevurderingen for osimertinib (Tagrisso®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon- oppdatert metodevurdering.). SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av produsenten AstraZeneca. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Osimertinib som monoterapi er indisert til:

- Førstelinjebehandling hos voksne med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med aktiverende mutasjoner i epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR).
- Behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR T790M mutasjonspositiv NSCLC.

Denne metodevurderingen gjelder den siste indikasjonen, ved EGFR T790M-mutasjonspositiv NSCLC. I metodevurderingen beskrives og vurderes effektdokumentasjon

og en helseøkonomisk analyse av osimertinib (Tagrisso) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Majoriteten av de aktuelle pasientene er tidligere behandlet med første eller andre generasjons EGFR-tyrosinkinasehemmer (EGFR-TKI), men enkelte pasienter kan ha en *de novo* EGFR T790M mutasjon. Dette vil i praksis tilsvare behandling i andrelinje av pasienter med EGFR (epidermal vekstfaktor) mutasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Dette er en oppdatert metodevurdering, hvor AstraZeneca bl.a. har levert oppdaterte og mer modne data fra AURA3 (RCT i fase III), hvor bl.a. median OS i begge armer var nådd, og TREM studien med effektdata fra en nordisk populasjon. SLV har tidligere vurdert osimertinib for samme indikasjon i to omganger, med data fra AURA1C extension, AURA2 og AURA3 (ID2015_020). Metodevurderingene ble fulgt opp i Beslutningsforum i sak 3-2017 og i sak 101-2017. Det var usikkerhet i beregningene med metodiske svakheter, og metoden ble vurdert med det foreliggende kunnskapsgrunnlaget til å ikke være kostnadseffektiv.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen: Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. 2016 ble det registrert 3080 nye tilfeller i Norge, hvorav 1465 kvinner og 1615 menn. Samme år døde 2334 pasienter av denne sykdommen. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft. Det er videre flere undergrupper av ikke-småcellet lungekreft, de navngis ut fra celletypen. De vanligste er plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom. Med utgangspunkt i tentative anslag på prognosetap kan denne aktuelle sykdommen klassifiseres som en meget alvorlig sykdom, med et absolutt prognosetap på 14,5 QALY.

Om behandling: De nasjonale retningslinjene for lungekreft anbefales EGFR-TKI'ene (erlotinib, gefitinib eller afatinib) som monoterapi i førstelinje inntil progresjon ved kjent EGFR mutasjon. Det er vurdert at det ikke er grunnlag for å anbefale den ene EGFR-TKI'en framfor den andre basert på effekt. Ved progresjon på førstelinjes EGFR-behandling, anbefales per i dag kjemoterapi som ved førstelinjes behandling av ikke-muterte, dvs. platinumbasert kombinasjonsbehandling hvor platinum-komponenten består av karboplatin eller cisplatin. Dubletter med cisplatin gir noe bedre overlevelse enn dubletter med karboplatin, men ettersom den kliniske relevansen av dette er usikker ved stadium IV og karboplatin er mindre toksisk, brukes gjerne karboplatin. Den andre komponenten består av et 3. generasjonsstoff som vinorelbin, gemcitabin, paclitaxel, docetaxel eller pemetreksed (ikke-plateepitel histologi). Handlingsprogrammet viser til at det er gjort flere studier som sammenligner ulike platinumdubletter.

Osimertinib (Tagrisso®) er et legemiddel til behandling av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av

markedsføringstillatelse. Ettersom det ikke rutinemessig testes for T790M mutasjonen ved oppstart av EGFR-TKI behandling vil tilnærmet alle de aktuelle pasientene i norsk klinisk praksis være tidligere behandlet med EGFR-TKI.

Hvor mange pasienter som vil behandles med osimertinib ved T790M mutasjon, avhenger i stor grad av hvor mange pasienter man årlig vil kunne teste¹. I tidligere metodevurdering av denne indikasjonen ble det antatt at 100% av pasientene som progredierte på EGFR-TKI i første linje ville bli testet for T790M mutasjonen, og at dette tilsvarte at 60 pasienter var aktuelle for behandling med osimertinib. Ifølge klinikere vil imidlertid ikke alle pasienter bli testet for mutasjonen, for eksempel pasienter med hjernemetastaser. SLV forventer at 47 pasienter vil hvert år være aktuelle for behandling med osimertinib (Tagrisso®).

Osimertinib (Tagrisso®) tas som tabletter. De vanligste bivirkningene som er sett for osimertinib i de kliniske studiene er diaré, reduksjon i antall blodceller og hudproblemer (utslett, kløe og tørr hud)

SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er karboplatin og vinorelbin.

Effektdokumentasjon: Effektdata fra den kontrollerte fase III studien AURA3 ligger til grunn for metodevurderingen. Den nordiske TREM studier støtter relevans i forhold til norsk klinisk praksis. Innsendt effektdokumentasjon regnes ifølge SLV som god og relevant med signifikant og kliniske relevant økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) og numerisk forbedret totaloverlevelse for osimertinib. Det var tillatt med behandlingsbytte ved progresjon fra komparatorarmen og over til behandling med osimertinib («treatment switch», ofte også kalt crossover). Det var 69,3 % som byttet til osimertinib etter RECIST progresjon, og OS resultatene kan være konfundert i favør kjemoterapiarmen på grunn av dette. Dette gir en usikkerhet i estimatet (hasard ratio, HR) for OS og hvilken størrelsesorden HR for osimertinib sammenliknet med komparatorarmen har.

Hovedutfordringene i denne metodevurderingen var ifølge SLV at estimatet for totaloverlevelse fra AURA3 er korrigert for å ta hensyn til behandlingsbytte, og det er usikkert hvordan overlevelsen i kjemoterapiarmen er sammenliknet med osimertinib. SLV har gjort vurderinger for hvordan de skulle håndtere dette i sin helseøkonomiske analyse med to ulike scenarier. SLV har ikke funnet grunnlag for å legge mer vekt på ett scenario (metode) enn det andre, og har derfor lagt lik vekt på begge scenarier når de kombineres i ett hovedscenario. Totaloverlevelse (OS) ble vurdert til å være et sted mellom det metode A (median OS 9,0 md.) og metode B (median OS 7,2 md.) estimerte.

¹ Siden osimertinib ikke er finansiert/innført metode, testes det nå ikke for T790M mutasjon. Det kan ta noe tid å innføre nye testrutiner.

Helseøkonomi: SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av osimertinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. AstraZeneca leverte en analyse hvor osimertinib sammenlignes med kjemoterapi. I analysen er pasientkarakteristika og effekt av osimertinib basert på data fra AURA3. SLV har vurdert den innsendte analysen og gjort endringer av forutsetningene.

AstraZeneca har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for osimertinib. Merkostnad for osimertinib sammenliknet med platinadublett ved bruk av rabattert pris (ekskl. mva.) er da [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

I effektestimaterne var AURA3 var det mulig å fortsette behandling med osimertinib utover progresjon, så lenge det var klinisk nytte av behandlingen. Behandling i norsk klinisk praksis vil nok også foregå så lenge det er klinisk nytte for pasienten. SLV har derfor valgt å benytte behandlingsvarigheten fra AURA3 som mål for hvor lenge pasientene mottok behandling og ikke progresjonsfri overlevelse. Dette har stor betydning for resultatet av modellen (IKER ved maks AUP øker med om lag [REDACTED] NOK) fordi behandlingskostnadene øker.

Dersom SLV hadde lagt progresjonsoverlevelse til grunn, ville ICER fortsatt være over nivået som Beslutningsforum aksepterer, hensyntatt alvorlighetsgrad.

SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk osimertinib ved behandling av NSCLC ved den aktuelle indikasjonen vil være om lag [REDACTED] millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.

AstraZeneca er uenig i konklusjonen for den oppdaterte metodevurderingen og mener SLV i sin hovedanalyse i betydelig grad underestimerer den relative effekten osimertinib (Tagrisso®), slik at ICER overestimeres (vedlegg 4). Firmaet er uenig i hvordan SLV har korrigert for behandlingsbytte i studien (crossover) og firmaet mener at SLVs valg ved modellering av totaloverlevelse er for konservative.

SLV har i vedlegg 5 vist til kap 3.4.1. i metodevurderingen og kommentert firmaets innspill og argumentert for valgene. Metoder for å korrigere for behandlingsbytte introduserer alltid stor usikkerhet og den valgte metoden i denne rapporten kan overestimere effekten for totaloverlevelse. SLV viser også til at de i de tidligere metodevurderingene har hatt innvendinger til validiteten av firmaets analyse der indirekte sammenligning med eksterne data inngår. SLV holder på vurderingen om at osimertinib og kjemoterapiarmen fra AURA3 ligger et sted mellom det metode A og metode B estimerer, og bruker derfor begge metoder (scenario averaging) i framskrivningen.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og kommentarene fra firmaet og SLV, og tar her utgangspunkt i

en sjekklister som stod i styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Det er knyttet usikkerhet til overlevelsesevinsten av osimertinib sammenliknet med kjemoterapi fordi en stor andel av pasientene i kjemoterapiarmen byttet behandling til osimertinib ved progresjon.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja. SLV kommenterte at det i den ene studien var flere asiatiske enn i en norsk populasjon. Siden det er rimelig å anta at effekten på PFS og OS ved behandling med kjemoterapi vil være relativt lik mellom de ulike etniske gruppene har SLV at effektresultatene i studien er relevante for en norsk populasjon.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve	Nei.

	Metode	Kommentar
	kompetansehevede tiltak?	
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Osimertinib skal også metodevurderes for bruk i førstelinje ved EGFR mutasjon.

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i en matrise

Vedlegg og linker:

1. Følgelbrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Link til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Osimertinib%20\(Tagrisso\)%20-%20ID2018_057%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Osimertinib%20(Tagrisso)%20-%20ID2018_057%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)
4. Kommentar fra firma:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Osimertinib%20\(Tagrisso\)%20-%20ID2018_057%20-%20kommentarer%20fra%20firma.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Osimertinib%20(Tagrisso)%20-%20ID2018_057%20-%20kommentarer%20fra%20firma.pdf)
5. Kommentar fra Legemiddelverket datert 26.11.2018, :
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Kommentar%20fra%20SLV%20p%C3%A5%20firmavedlegg_Tagrisso_26.11.2018.pdf

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 10. desember 2018

Sak til beslutning: ID2018_057_ Osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon- oppdatert metodevurdering.

Herved oversendes en metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 19. november 2018 med tittel «*Osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon- oppdatert metodevurdering*».

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene har 10.12.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Lilly Shi

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

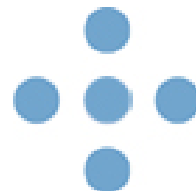
Logg og tidsbruk for metodevurdering

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	10-11-2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	
Kontakt med produsent opprettet	09-11-2017
Dokumentasjon mottatt	30-04-2018
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	09-10-2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	30-10-2018
Dato for klarert i Bestillerforum	14-11-2018
Dato mottatt i RHF-ene	14-11-2018
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	184 dager

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

Vedlegg 2 logg metodevurdering ID2017_104 Emicizumab (Hemlibra®) til behandling av pasienter med hemofili A med utviklet inhibitorer (antistoffer)



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 152-2018 Tisagenlecleucel (Kymriah) til behandling av barn og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktære, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefallakutt lymfoblastisk leukemi (ID2017_093)

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

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av barn og unge voksne som har akutt lymfoblastisk leukemi* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Tisagenlecleucel (Kymriah®)* kan innføres i tråd med godkjent preparatomtale til behandling av pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall.
2. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.
3. Før metoden kan tas i bruk må de nødvendig avtalene mellom leverandør, sykehus og sykehusinnkjøp ferdigstilles.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2017_093 Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av barn og unge voksne som har akutt lymfoblastisk leukemi

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

Deres ref.:

Vår ref.:

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

Sted/dato:
Stjørdal, 7.12.2018

NOTAT - ID2017_093 Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av barn og unge voksne som har akutt lymfoblastisk leukemi

Anbefaling

Tisagenlecleucel (Kymriah®) kan innføres i tråd med godkjent preparatomtale til behandling av pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall.

Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.

Før metoden kan tas i bruk må de nødvendig avtalene mellom leverandør, sykehus og sykehusinnkjøp ferdigstilles.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har utarbeidet en metodevurdering for tisagenlecleucel (Kymriah®) for behandling av pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall. SLV vurderte dokumentasjon som var innsendt av produsenten Novartis. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Denne metodevurderingen gjelder pasienter med ALL som ikke responderer på behandling (refraktær) eller som får tilbakefall etter transplantasjon. Dette er en svært alvorlig sykdom. Barn og unge voksne med residivert/refraktær B-ALL har dårlig prognose med dagens behandling.

Om sykdommen: Leukemi kjennetegnes ved klonal ekspansjon av umodne leukocytter i benmarg og blodbanen. De leukemiske cellene erstatter friske blodceller. Lavt blodcelletall av hvite blodlegemer, røde blodlegemer og blodplater kan forårsake infeksjoner, anemi og blødning. Akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) er den vanligste formen for leukemi. kan forekomme i alle aldre og har en bimodal forekomst. Det ses hyppigere hos barn med ca. 60% av tilfellene som forekommer hos pasienter i alderen under 20 år, med en toppinsidens mellom 2 og 5 år, og økt forekomst igjen etter fylte 60 år. ALL er den vanligste kreft hos barn. Det var 513 pasienter diagnostisert med ALL i Norge i perioden mellom 2002 og 2016, tilsvarende 34 barn per år. Legemiddelverket har beregnet at absolutt prognosetap er ca. 51 gode leveår for denne pasientgruppen.

Behandling: Behandling av ALL hos barn er beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn» fra Helsedirektoratet 2017 og følger felles nordiske retningslinjer vedtatt av NOPHO (Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi). I dag blir ca. 80 % av barn med ALL kurert ved behandling med konvensjonell kjemoterapi. Pasienter med tilbakefall vil få ny behandling med kjemoterapi, enten alene eller etterfulgt av allogen stamcelletransplantasjon (alloSCT) etter at ny remisjon er oppnådd.

For pasienter som er refraktære, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall er det ikke noen ensartet behandlingspraksis i Norge eller Norden. Ifølge kliniske eksperter brukes klofarabin i kombinasjon med etoposid og syklofosamid (CEC) eller blinatumomab, begge etterfulgt av alloSCT hos pasienter hvor dette er egnet. SLV har valgt CEC, etterfulgt av alloSCT, som komparator i metodevurderingen.

Tisagenlecleucel (Kymriah®) er godkjent til behandling av barn og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B-ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall. Om lag 5 pasienter er aktuelle for behandling med tisagenlecleucel hvert år i Norge.

Tisagenlecleucel kalles også CAR-T celleterapi. Det er en autolog immunterapi der pasientens egne T-celler hentes ut og genmodifiseres ved hjelp av en virusvektor til å uttrykke en kimær antigenreseptor (eng: chimeric antigen receptor, CAR) rettet mot CD19. Viruset som brukes for å genmodifisere T-cellene er modifisert slik at det ikke kan forårsake sykdom i mennesker. CD19 er et protein som uttrykkes på overflaten av B-celler. Når T-cellene med CD19-spesifikke reseptorer ekspanderes og føres tilbake til pasienten vil T-cellene eliminere B-celler som uttrykker CD19.

Et nytt gen blir satt inn i T-cellene slik at disse blir i stand til å gjenkjenne og drepe kreftcellene. Det tar vanligvis 3-4 uker å lage tisagenlecleucel. Tisagenlecleucel gis som infusjon, og er en engangsbehandling. Før infusjonen får pasientene en kur med lymfodepleterende kjemoterapi. Noen pasienter vil også trenge kjemoterapi for å stabilisere sykdommen i ventetiden mens tisagenlecleucel lages.

Dette gis som infusjon, og er en engangsbehandling. Ifølge Novartis, vil produksjon og frigiving av ferdig tisagenlecleucel vanligvis ta 3-4 uker. De fleste pasientene vil trenge kjemoterapi for å stabilisere kreftsykdommen mens de venter på infusjon med tisagenlecleucel. I denne ventetiden vil noen pasienter dø, mens andre blir for syke til å kunne tolerere behandling med CAR-T cellederapi. I tillegg vil produksjonsprosessen i noen tilfeller ikke lykkes med å lage et tilstrekkelig antall CAR-T celler nødvendig for behandlingen.

De fleste får bivirkninger etter infusjon av Kymriah. En alvorlig og svært vanlig tilstand er cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), med symptomer som høy feber, lavt blodtrykk og pustevansker. Nevrologiske bivirkninger er også vanlig, og kan være alvorlig. På grunn av faren for alvorlige bivirkninger må pasienten overvåkes daglig de første 10 dagene etter infusjon, og må oppholde seg i nærheten av sykehuset i minst 4 uker etter behandlingen. Risiko for infeksjoner kan vedvare, og noen pasienter vil trenge immunoglobulinbehandling.

Tilgjengelig dokumentasjon av effekt: Klinisk effekt og sikkerhet for tisagenlecleucel er vist i en hovedstudie (ELIANA) og to støttende studier (ENSIGN og B2101J) med om lag 190 barn og unge voksne pasienter med residivert/refraktær B-ALL. Av 97 pasienter som ble innrullert i ELIANA, fikk 79 (81 %) pasienter infusjon med tisagenlecleucel. Det var ingen kontrollgruppe i studiene og oppfølgingstiden er foreløpig kort. Det er ikke mulig å sammenligne resultater fra disse studiene med resultater fra komparatorstudiene uten stor grad av usikkerhet. Resultater fra ELIANA, ENSIGN og B2101J viste høye remisjonsrater etter infusjon med tisagenlecleucel. Total remisjonsrate innen 3 måneder var 82 % hos pasienter som fikk infusjon med tisagenlecleucel i ELIANA (79 pasienter). I intention-to-treat (ITT) analysen av alle inkluderte pasienter (97 pasienter) var sannsynligheten for hendelsesfri overlevelse (event-free survival, EFS) og totaloverlevelse (OS) henholdsvis 65 % og 78 % ved 6 måneder, og 46 % og 70 % ved 12 måneder. Median EFS og OS var ikke nådd.

Helseøkonomi: SLV har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Novartis, og forutsetninger for denne. SLV gjorde noen endringer i den innsendte analysen. De har estimert en inkrementell kostnad-effektbrøk for tisagenlecleucel sammenlignet med CEC. Analysene har en rekke viktige begrensninger og usikkerheter. SLV anser derfor at estimatene for kostnadseffektivitet er svært usikre. Med dagens maksimalpriser³ for legemidlene, er merkostnaden for tisagenlecleucel sammenlignet med CEC etterfulgt av alloSCT:

- 651 000 NOK per vunnet QALY i ITT populasjonen (innrullerte pasienter)
- 648 000 NOK per vunnet QALY i mITT¹ populasjonen (infuserte pasienter)

Analysene har en rekke viktige begrensninger og usikkerheter, og resultatene er derfor svært usikre.

1

I mITT-populasjonen måles effekten av tisagenlecleucel bare hos de pasientene som får infusjonen, dvs. pasientene som ikke fikk infusjonen på grunn av produksjonsfeil, dødsfall før infusjon eller AE er utelukket fra analysen.

Metodevurderingen er basert på maksimal AUP. Det er ikke mottatt tilbud på denne indikasjonen. SLV har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene vil være om lag 15 millioner NOK per år i år fem, hvis tisagenlecleucel innføres til behandling av barn og unge voksne med residivert/refraktær B-ALL.

Organisering og behov for avtaler

Sykehusinnkjøp har fått nærmere informasjon om organisering og vurdert dette (vedlegg 4). Celler fra aktuell pasient tas ut, modifiseres på legemiddelfirmaets fabrikk og fraktes i fryst tilstand tilbake til sykehusavdeling der det er satt opp fasiliteter for istandgjøring av legemiddelet før administrasjon til pasienten. Tisagenlecleucel må gis på et kvalifisert behandlingssted. Behandlingen skal startes under ledelse av og overvåkes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hematologiske maligniteter, og som har fått opplæring i administrering og håndtering av pasienter behandlet med tisagenlecleucel. Dette vil ha betydning for hvordan behandlingstilbudet med dette produktet organiseres. I Norge ser det p.t. ut som det for Novartis kun er aktuelt å levere produktet til Oslo universitetssykehus (OUS) Radiumhospitalet.

OUS, Novartis og Sykehusinnkjøp har diskutert og forhandlet på løsninger for å koordinere inngåelse avtaler i tråd med behov/organisering og for å sikre at dette er i tråd med øvrige bestemmelser.

Aktørene har sluttet seg til en rammeavtale som i mindre grad enn for andre legemidler omhandler rettigheter og plikter knyttet til levering, mangel, erstatning osv. Det er foreslått at disse forholdene reguleres i en trepartsavtale mellom Novartis, Sykehusapotekene og OUS. Av den grunn er det i rammeavtalen spesifisert at det er OUS og Sykehusapotekene som er juridisk og økonomisk ansvarlig for avtaleforpliktelser (kjøpsavtaler) inngått med leverandør, og at rammeavtalens innhold først trer i kraft når det er inngått avtale om kjøp og levering av Kymriah for indikasjonen akutt lymfoblastisk leukemi mellom Novartis og OUS.

Hva gjelder trepartsavtalen om salg av Kymriah mellom Novartis Norge AS, Sykehusapotekene HF og Oslo Universitetssykehus HF er partene enige om essensen i avtalen, men Novartis har bedt om to mindre endringer. Partene tar sikte på innen kort tid å enes om en noe justert garantibestemmelse.

Det arbeides også med en Technical Apheresis Agreement (TAA) mellom Novartis og OUS. For TAA foreligger det nå et avtaleutkast. Novartis har enda ikke hatt anledning til å kommentere på dette siste utkastet, men partene opplyser til Sykehusinnkjøp at avtalen vil ferdigstilles og signeres i god tid før møtet i Beslutningsforum 17. desember 2018.

I tillegg til de to ovennevnte avtaler vil OUS og Sykehusapotekene inngå en avtale som regulerer nærmere den praktiske håndteringen av legemidlet. Partene er enige om prinsippene for avtalen, men avtalen er enda ikke nedfelt skriftlig. Dette vil imidlertid også gjøres før møtet i Beslutningsforum 17. desember 2018.

Personvernombudet på OUS håndterer personvern hensyn og datasikkerhet. Novartis og OUS er ansvarlige for å håndtere helse- og personopplysninger i tråd med norsk lov. For bestilling av legemidlet anvender Novartis en elektronisk portal. Portalen anvender en en-faktor løsning for innlogging via internett og partene har diskutert om dette er tilstrekkelig sett i lys av GDPR/personopplysningslovgivningen og Normen for informasjonssikkerhet i helse- og omsorgssektoren. OUS/Sykehusapotekene har gjort en vurdering av personvernrisikoen opp mot hensynet til pasientbehandling og at pasientgruppen er liten, og kommet til at avtalen kan aksepteres. Dette er forutsatt at Novartis har implementert andre sikkerhetstiltak. For ordens skyld nevnes også at pasientopplysningene vil lagres av Novartis på en server i USA og EU, samt at personopplysningene også vil kunne overføres til Sveits og India som beskrevet i personvernerklæringen inntatt som et appendix til trepartsavtalen for blant annet IT-support/systemadministrasjon. Forhandlinger om datasikkerhet og personvern er forhold som Sykehusinnkjøp HF ikke har vært involvert i, og som derfor bevisst er overlatt til OUS og Novartis å være ansvarlige for skjer i henhold til norsk lov.

Godkjenning som genterapi

Behandlingen innebærer genmodifisering av T-celler ved hjelp av CAR-T – en kimær antigenreseptor rettet mot et spesifikt overflateprotein (CD-19) på kreftceller - som leveres til pasientens T-celler ved hjelp av en lentivirusvektor. Helsedirektoratet har vurdert søknad fra Novartis Norge AS om godkjenning for ny genterapi etter bioteknologiloven § 6-3.

Spørsmål om godkjenning av den aktuelle genterapiformen for ordinær klinisk bruk ble oversendt til Bioteknologirådet i september 2018. I brev datert 15. oktober 2018 skriver Bioteknologirådet at de er enige i at vilkårene for genterapi er oppfylt. Med hjemmel i bioteknologiloven § 6-3 har Helsedirektoratet i etterkant godkjent Kymriah® som behandlingsform for ordinær klinisk bruk.

Hvis metoden får norsk MT for nye indikasjoner skal dette meldes til Helsedirektoratet før legemiddelet tas i bruk.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og prisnotatet fra LIS (vedlegg 4) og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Det er usikkerhet knyttet til analysene og pasientgruppen er liten. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår er likevel sannsynligvis innenfor det som kan anses som kostnadseffektiv behandling. Fagdirektørene anbefaler at metoden kan nyttes i spesialisthelsetjenesten når de nødvendige avtalene som er omtalt i dette saksframlegget er på plass.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Ja. Se kort beskrivelse i dette notatet, og mer om dette i vedlegg 4.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Ja. Se kort beskrivelse i dette notatet, og mer om dette i vedlegg 4.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper. Det er ellers ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for	De nasjonale retningslinjene

	Metode	Kommentar
	oppfølging av metoden i innføringsperioden?	anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger satt inn i matrise

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Link til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenlecleucel%20\(Kymriah\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenlecleucel%20(Kymriah)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)
4. Prisnotat fra LIS i Sykehusinnkjøp, datert 15112018 – unntatt offentlighet, jf. offentlighetsloven § 13.1, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd
5. Godkjenning etter bioteknologiloven § 6-3 for genterapi, datert 16112018, og her er link: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/18_27323-12Godkjenning%20etter%20bioteknologiloven%20%C2%A7%206-3%20for%20genterapi%20-%20KymriahCAR-T%20celleterapi.pdf

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 26. november 2018

Sak til beslutning: D2017_093_Tisagenlecleucel (Kymriah) – Behandling av akutt lymfoblastisk leukemi

Herved oversendes hurtig metodevurderingsrapport utarbeidet ved Statens legemiddelverk, datert 08.11.18 med tittelen ***Tisagenlecleucel (Kymriah) for the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukaemia (ALL) in paediatric and young adult patients.***

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 26.11.18 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

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

Med vennlig hilsen
Hanna Eikås Klem
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurdering

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13-10-2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	20-11-2017
Kontakt med produsent opprettet	13-11-2017
Dokumentasjon mottatt	08-06-2018
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	29-06-2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	28-02-2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	08-11-2018
Dato for klarert i Bestillerforum	26-11-2018
Dato mottatt i RHF-ene	26-11-2018
Dato for supplerende opplysninger	11-06-2018, 02-08-2018, 09-08-2018, 25-08-2018, 01-09-2018, 11-09-2018, 25-09-2018, 16-10-2018, 31-10-2018
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	95 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	153 dager

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

Nye Metoder - Helse Sør-Øst
Sekretariatet Nye Metoder

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

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

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

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

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

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

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

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

Om metoden/behandlingen

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

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

Helsedirektoratet

Avdeling helserett og bioteknologi

Anne Forus, tlf.:

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

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

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

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

Uttalelse fra Bioteknologirådet

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

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

Kort om metodevurderingen fra Legemiddelverket: Kymriah mot B-ALL

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

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

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

Dokumentasjon for Kymriah mot DLBCL

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

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

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

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

Helsedirektoratets vurdering

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

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

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

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

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

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

Vedtak

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

Avsluttende kommentarer

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

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

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

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

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

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

Vennlig hilsen

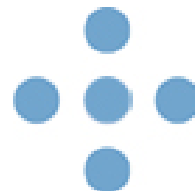
Anne Louise Valle e.f.
avdelingsdirektør

Anne Forus
seniorrådgiver

Dokumentet er godkjent elektronisk

Kopi:

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



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 153-2018 Velmanase alfa (Lamzede®) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose (ID2017_119)

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

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Velmanase alfa (Lamzede®) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Velmanase alfa (Lamzede®) innføres ikke til behandling/enzymerstatningsterapi ved ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2017_119 Velmanase alfa (Lamzede®) ved behandling av alfa-mannosidose

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

Deres ref.:

Vår ref.:

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

Sted/dato:
Stjørdal, 7.12.2018

NOTAT - ID-nr 2017_119 Velmanase alfa (Lamzede®) ved behandling av alfa-mannosidose

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

Velmanase alfa (Lamzede®) innføres ikke til behandling/enzymerstatningsterapi ved ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose,

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt hurtig metodevurderingen av velmanase alfa (Lamzede®) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av Chiesi Farmaceutici S.p.A. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen: Alfa-mannosidose er en autosomal recessiv sykdom som kommer av mutasjoner i genet MAN2B1. Genet koder for enzymet alfa-mannosidase. Alfa-mannosidose bryter normalt ned oligosakkarider, og mutasjonen gir manglende enzymaktivitet og en opphopning av oligosakkarider i cellene. Opphopningen av oligosakkarider er toksisk og fører til celledød og skade på vev og organer. Sykdommen har tidligere vært klassifisert i tre undergrupper: mild, moderat og alvorlig. I senere tid har noen kliniske eksperter valgt å gå bort fra denne klassifiseringen og heller se på sykdommen som et kontinuum av kliniske funn som spenner fra milde former som ikke diagnostiseres før i voksen alder, til svært alvorlig/dødelig form hos nyfødte (i løpet av første leveår). Sykdommen preges av

tilbakevendende infeksjoner på grunn av immunsvikt, forandringer i ansikt og skjelett, hørselstap, muskelsvakhet, kognitiv dysfunksjon og tap av mobilitet. Flere pasienter opplever også psykiske plager.

Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. Norske klinikere har anslått ca. 6 – 12 pasienter i Norge. Fra HUE-MAN patient registry on alpha mannosidosis som administreres av Universitetssykehuset Nord-Norge) er det per 09-10-2018 oppført 7 norske pasienter. I følge Chiesi er det fire pasienter ([REDACTED]) som er aktuelle for behandling med Lamzede®. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap for denne pasientgruppen på ca. 49 QALYs. Størrelsen på prognosetapet er meget usikkert.

Behandling:

Symptomatisk og helbredende behandling har ikke vært tilgjengelig. Allogen stamcelletransplantasjon har vært utført på noen pasienter på verdensbasis, og SLV har via kliniker fått kjennskap til i hvert fall ett vellykket tilfelle i Norge. Samtidig viser en oversikt (internasjonal) at utfallet av stamcelletransplantasjon var høyst variabelt. I praksis er dette et vanskelig tilgjengelig behandlingsalternativ i Norge. Enzymerstatningsterapi med velmanase alfa (Lamzede®) er et nytt alternativ som ikke vil fortrenge eksisterende behandling. Dersom pasienten oppnår effekt, kan det tenkes at pasienten vil ha et mindre behov for annen støttende behandling og omsorgstjenester.

SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er støttende symptomlindrende, komplikasjonsforebyggende og livskvalitetsforbedrende behandling/best supportive care (BSC).

Effekt:

Effektdokumentasjon bygger på de to kliniske studiene rhLAMAN-05 og -10 (7-11). Totalt 34 pasienter har fått velmanase alfa i kliniske studier, og resultatene tyder på at velmanase alfa kan forsinke sykdomsprogresjonen.

SLV vurderer likevel at flere av effektmålene som ble brukt i rhLAMAN-studiene er uegnet for å kvantifisere den relative kliniske effekten av velmanase alfa. SLV har ikke tilstrekkelig dokumentasjon til å validere størrelsen eller varigheten på effekten av behandling med velmanase alfa.

Det finnes ikke noen kliniske data for pasienter som tilhører de to dårligste funksjonsnivåene i modellen og observasjonstiden er kort. Effektstørrelsen – på kort og lang sikt – er altså ikke kjent. SLV kunne ikke bruke resultatene fra de kliniske studiene i den økonomiske analysen. Det er stor usikkerhet knyttet til den reelle effektstørrelsen for norsk klinisk praksis.

Helseøkonomi:

SLV har vært i dialog med klinikere og vurderer at det er uklart hvordan Chiesi har kommet frem til de konkrete parameterestimater som de har benyttet i den helseøkonomiske

modellen. SLV har likevel gjort en eksplorativ analyse. I deres scenario med dagens legemiddelpriser (maks AUP u/mva.) blir merkostnaden (sammenlignet med BSC) for velmanase alfa (Lamzede®) på om lag 14 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Budsjettvirkningen ved å ta i bruk metoden vil være om lag 18 – 54 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Chiesi har i kommentarene sin (vedlegg 4) argumentert for at metoden bør innføres ønsker og ønsker at en tar utgangspunkt i at det finnes pasienter i Norge med alfa-mannosidose som ikke har et behandlingstilbud, og at effekten av Lamzede® har blitt vurdert av EMA. I tillegg viser de til at andre legemidler også har en høy(ere) pris.

Særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand

Prioriteringsmeldingen åpner for at ved visse tilstander kan man godta lavere kvalitet på dokumentasjon av effekt og sikkerhet, samt en høyere betalingsvillighet. Hvilke tilstander dette gjelder, er nærmere omtalt i et eget notat om særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand. Under gjengis kort de tre veiledende kriteriene for å kvalifisere til lavere dokumentasjonskrav og høyere betalingsvillighet, jf. sak 3-2018¹.

	Kriterium: Særskilt liten pasientgruppe: a) Mindre enn ca. 1 pasient per 100 000 innbyggere på verdensbasis per legemiddel b) Mindre enn ca. 50 pasienter i Norge per legemiddel	Kriterium: Svært alvorlig tilstand: Alvorlighetsgrad målt ved absolutt prognosetap tilsvarer minimum cirka 30 tapte gode leveår.	Kriterium: Stor forventet nytte av legemiddel: Forventet nytte av den aktuelle behandlingen er betydelig og minimum cirka 2 vunnet gode leveår sammenlignet med standard behandling.
Hurtig metodevurderingen	Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. Kriteriet er oppfylt.	Alfa-mannosidose medfører mange tapte gode leveår (APT ca. 49 QALYs). Kriteriet er oppfylt.	Velmanase kan oppfylle det veiledende kriteriet om forventet nytte for de pasientene som har god respons. SLV skriver at det er stor usikkerhet knyttet til

¹ <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/hvordan-sikre-tilgang-til-legemidler-for-serskilt-sma-pasientgrupper-med-svert-alvorlig-tilstand>

			kriteriet.
Fagdirektørens vurdering	Alfa-mannosidose er en svært sjelden sykdom. Kriteriet er oppfylt.	Alfa-mannosidose medfører mange tapte gode leveår (APT ca. 49 QALYs). Kriteriet er oppfylt.	Det er usikkerhet knyttet til effektstørrelsen. I følge rapporten <u>kan muligens enkelte</u> pasienter ha nytte av behandlingen. Med utgangspunkt i metodevurderingen synes det ikke å være mulig å identifisere kriterier for å velge ut de som vil få en forventet nytte på minimum 2 QALYs. Det veiledende kriteriet om minimum nytte på 2 QALYs er ikke tilstrekkelig oppfylt.

Tabell 1 Vurderinger av om metoden kvalifiserer til lavere dokumentasjonskrav og høyere betalingsvillighet

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten og sak 3-2018 i Beslutningsforum «Innføring av nye medikamenter - prinsipielle sider knyttet opp mot særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand» og de kriteriene som her er tillagt vekt. Fagdirektørene har vurdert kriteriene for å kvalifisere til lavere dokumentasjonskrav og høyere betalingsvillighet, jf. tabellen over. Pasientgruppen er særskilt liten og tilstanden er svært alvorlig, men effektkriteriet er ikke oppfylt for hele pasientgruppen. Studiene som effektdata er basert på er derfor ikke tilstrekkelig til å dokumentere at metoden har stor forventet nytte. Effekten er altså for gruppen uansett relativt liten og det er ikke grunnlag for å peke ut subgrupper som har større nytte. Prisen er svært høy. For denne metoden er kostnadseffektiviteten uansett lavere enn det handlingsrommet som gis i Beslutningsforums sak 3-2018. I en samlet vurdering av tilgjengelig kunnskap om effekt og forholdet til pris mener fagdirektørene at metoden ikke kan tas i bruk.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader,	Det er usikkerhet knyttet til utfallsmål.

	Metode	Kommentar
	organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Nei.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser vil få betydning for prioriteringer mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.

	Metode	Kommentar
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 2 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Velmanase%20alfa%20\(Lamzede\)-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Velmanase%20alfa%20(Lamzede)-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)
4. Kommentar fra firma;
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Velmanase%20alfa%20\(Lamzede\)-%20kommentarer%20fra%20firma.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Velmanase%20alfa%20(Lamzede)-%20kommentarer%20fra%20firma.pdf)

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem

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

Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli

Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 28. november 2018

Sak til beslutning:

ID2017_119 Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk, datert 12.11.2018 med tittel «Velmanase alfa (Lamzede) til behandling av ikke-nevrologiske manifestasjoner hos pasienter med mild til moderat alfa-mannosidose», ID2017_119.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har den 28.11.18 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt

Rådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

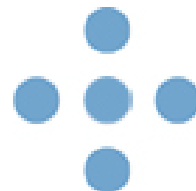
Logg og tidsbruk for metodevurdering

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	11.12.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.01.2018
Kontakt med produsent opprettet	22.01.2018
Dokumentasjon mottatt	09.04.2018
Start metodevurdering	09.04.2018
Fagekspert kontaktet første gang	21.08.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	15.10.2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	12.11.2018
Dato for klarert i Bestillerforum	28.11.2018
Dato mottatt i RHF-ene	28.11.2018
Dato for supplerende opplysninger	10.07.2018
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	13 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	217 dager

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

Vedlegg 2 logg metodevurdering ID-nr 2017_119 Velmanase alfa (Lamzede®) ved behandling av alfa-mannosidose



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 154-2018 Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa- ny vurdering (ID2015_009)
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa - ny vurdering* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Adalimumab (Humira®)* kan innføres til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa.
2. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere enn prisen som er grunnlag for denne beslutningen, dvs. prisen som er tilbudt i LIS-1906 TNF BIO anbudet.
3. Beslutningen skal gjelde fra 01.02.2019.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2015_009 Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa - ny vurdering

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

Deres ref.:

Vår ref.:

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

Sted/dato:
Stjørdal, 7.12.2018

NOTAT - ID-nr 2015_009 Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa - ny vurdering

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Adalimumab (Humira®) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa.

En innføring forutsetter at prisen er lik eller lavere enn prisen som er grunnlag for denne beslutningen, dvs. prisen som er tilbudt i LIS-1906 TNF BIO anbudet.

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

Beslutningen skal gjelde fra 01.02.2019.

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i sak 095-2018:

«Adalimumab (Humira®) innføres ikke til behandling av pasienter med moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa.»

Medikamentet ble vurdert til å være nyttig for denne aktuelle pasientgruppen, men kostnadene var da for høye vurdert opp mot medikamentets effekt.

De regionale helseforetakene har nå mottatt enda et nytt prisnotat (LIS-1906 TNF BIO anbudet, vedlegg 1) fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) og fagdirektørene har på bakgrunn av dette gjort en ny vurdering.

Fra notat fra LIS og metodevurderingen

Om sykdommen og metoden: Hidradenitis suppurativa (HS) er en svettekjertelbetennelse, en kronisk hudsykdom. Sykdommen er vanligvis lokalisert under armene, i lysken, i underlivet, på setet eller bryst. Tilbakevendende betennelser kan utvikle seg til abscesser eller fistler og senere arr. Sykdommen er forbundet med smerte. Årsaken til sykdommen er

ukjent, røyking og overvekt er risikofaktorer. Sykdommen starter i puberteten og avtar oftest i 50-55 års alderen. Det er ulike alvorlighetsgrader. SLV har gjort et tentativt anslag på prognosetapet eller helsetapet knyttet til HS. De har i tillegg beregnet alvorligheten av HS på gruppenivå gitt dagens behandling. HS pasienter mister ifølge beregninger 9,4 kvalitetsjusterte leveår (QALY) i forhold til forventet QALYs uten sykdom, et relativt prognosetap på 26 %. HS betraktes som en alvorlig sykdom i den aktuelle pasientpopulasjonen.

Det finnes ikke norske retningslinjer for behandling av Hidradenitis suppurativa. Ulike medikamentelle alternativer forsøkes ved moderat til alvorlig HS: antibiotikakurer, betennelsesdempende medisiner (dapson) i tillegg til antiseptisk vask med klorheksidinsprit eller resorcinolsprit. Ved residiverende moderat til alvorlig HS anbefales ofte kirurgisk behandling. HS pasienter har som oftest behov for samordnet helsetjeneste som inkluderer hjelp til røykeslutt, vektreduksjon, smertelindring, opplæring i sårbehandling samt systemisk behandling. Ved manglende respons på antibiotika behandling, kan biologiske legemidler (hovedsakelig TNF- α hemmere) forsøkes. Adalimumab er den eneste TNF- α hemmer med godkjent indikasjon, og er anbefalt som førstelinje biologisk preparat hos pasienter som ikke har tilstrekkelig respons eller ikke tolererer antibiotikabehandling. Adalimumab er per i dag ikke godkjent i finansieringssystemet (ISF) til behandling av HS. Pasientgrunnlaget er usikkert, fra 50 pasienter til opp mot 100 pasienter kan være aktuelle for behandling med adalimumab av HS.

Om effekt og kostnadseffektivitet: Staten Legemiddelverk (SLV) var ikke i tvil om at adalimumab har effekt på behandling av den relevante gruppen HS- pasienter, men effekten er moderat. Med prisen som lå til grunn for forrige beslutning var merkostnaden omtrent [REDACTED] NOK per QALY. SLV utarbeidet i 2016 en ICER-kurve som viste at det er behov for en betydelig rabatt dersom behandling av HS med Humira skal anses kostnadseffektiv.



Figur 1 SLVs ICER-kurve (2016) for adalimumab (Humira®) til behandling av pasienter med moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa

[REDACTED]

Årskostnader med maksimalpris og LIS-priser gjeldende fra 1. februar 2019:

2019 priser	Maks 1. år	Maks 2. år	LIS-AUP 1. år	LIS-AUP 2. år
40 mg pakning	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
80 mg pakning	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

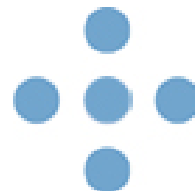
Det er antydnet at mellom at mellom 50-100 pasienter årlig vil kunne behandles med adalimumab (Humira®). I metodevurderingen vurder SLV at budsjettkonsekvensene av å innføre Humira® til behandling av HS-pasienter uansett vil være under [REDACTED] mill. NOK. Det er nå gitt en rabatt på [REDACTED] %. Budsjettkonsekvensen vil påvirkes om det allerede kan ha vært en bruk av TNF-hemmere utenfor godkjent indikasjon (off-label).

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i notat fra LIS, hurtig metodevurderingen utført av SLV, og prioriteringsmeldingen. Med de nye prisene vil behandling av HS med Humira® være kostnadseffektiv. Fagdirektørene vurderer at metoden kan tas i bruk for pasienter med moderat til alvorlig hidradenitis suppurativa når den nye prisen blir gjeldende, fra 01.02.2019.

Vedlegg og linker:

1. Oppdatert notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), unntatt offentlighet jf. off.loven § 13, 1.ledd, jf. forvaltningslovens § 13, 1. ledd.
2. Link til rapport: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Adalimumab%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 155-2018 Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A – ny vurdering (ID2016_090)

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

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A – ny vurdering* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®)* kan innføres til behandling av hemofili A.
2. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Notat - ID2016_090 Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A – ny vurdering

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

Deres ref.:

Vår ref.:

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

Sted/dato:
Stjørdal, 7.12.2018

NOTAT - ID2016_090 - Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A – ny vurdering

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) kan innføres til behandling av hemofili A.

Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.

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

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i sak 095-2018:

«Rurioktokog alfa pegol (Adynovi) innføres ikke nå til behandling av hemofili A. Legemiddelet kan inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudet skal behandles av Beslutningsforum for Nye metoder.»

Prisen var for høy. Beslutningsforum hadde også tidligere i sak 49-2018 bestemt å ikke innføre metoden. De regionale helseforetakene har nå mottatt enda et nytt prisnotat (vedlegg 1) fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) og fagdirektørene har på bakgrunn av dette gjort en ny vurdering.

Fra notat fra LIS og metodevurderingen

[Redacted text]

[Redacted text] Saken har vært drøftet for fagdirektørmøtet, og vil snart fremmes for Beslutningsforum. Denne problemstillingen ble også vurdert når metoden ble vurdert sist, i sak 095-2018.

[REDACTED]

[REDACTED]

Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A: SLV gjorde i metodevurderingen en kostnadsminimeringsanalyse der det antas at effekten og sikkerheten av Adynovi er minst like god som dagens standardbehandling, og at forbruket av faktor VIII er tilsvarende mellom produktene. Komparator for metodevurderingen er efmoroktokog alfa (Elocta).

Adynovi® og Elocta®¹ er langtidsvirkende og pasientene trenger noe færre infusjoner av disse enn med de andre faktor VIII produktene. Det langtidsvirkende er mer kostbare. Forrige gang dette ble vurdert, i sak 49-2018 var årskostnadene slik for det minst kostbare langtidsvirkende legemiddelet, Elocta® og for Adynovi® oppgitt å være:

- Elocta® [REDACTED] kroner
- Adynovi® [REDACTED] kroner

Tilbudt pris for Adynovi® gir nå en årskostnad på [REDACTED] kroner (Dette tilsvarer en rabatt på [REDACTED] %) kroner. Gjeldende årskostnad for Elocta® er fremdeles [REDACTED] kroner.

[REDACTED]

Produkt	LIS-AUP
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

¹ Besluttet innført i sak 40-2016 (22.08.2016)

Ved behandlingsvalg skal rangeringen følges, dvs. at billigere varianter skal prøves først.

Det antas at Adynovi ikke vil utvide bruken av faktor VIII-preparater, men ta markedsandeler fra det allerede eksisterende markedet. Dersom prisen for Adynovi® er sammenlignbar med de andre faktor VIII-preparatene på det norske markedet, vil innføring av Adynovi® ikke medføre budsjettkonsekvenser av betydning.

For nærmere beskrivelse av metoden og dokumentasjonsgrunnlaget for alfa pegol (Adynovi®) vises det til [metodevurderingen](#).

Vurdering fra fagdirektørene

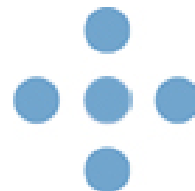
Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i notat fra LIS, hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen.

Noen pasienter nytter langtidsvirkende faktor VIII konsentrat. Langtidsvirkende faktor VIII konsentrat gir et mer stabilt nivå av faktor VIII i blodet. Da vil en innføring av Adynovi® gi behandlerne et alternativ som i noen tilfeller er nødvendig.

Årskostnaden for alfa pegol (Adynovi®) er høy, men fagdirektørene har her vurdert at legemiddelet bør kunne være tilgjengelig. En innføring må forutsette at alfa pegol (Adynovi®) kun benyttes når de mindre kostbare legemidlene ikke kan nyttes til behandling av hemofili A.

Vedlegg og linker:

1. Oppdatert notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), unntatt offentlighet, jf. offentlighetsloven § 13, 1. ledd, jf. Forvaltningslovens §
2. Link til rapport:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_090_Rapport.pdf
3. [Link](#) til sak 49-2018: se side 33.



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sak 156-2018 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 29. november 2018. Det er lagt inn fire nye metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med **gult**). I tillegg er det fire «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 29. november 2018 tas til orientering.

Stjørdal, 10. desember 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 29. november 2018

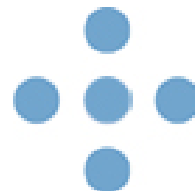
Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkelcancer	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	Folikulært 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	Arbirateron	Prostatakraft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakraft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blincyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompenisert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1

	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866	Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940	Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA	Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016_098	Yervoy+Opdivo komb.	Ipiliumumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvite	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskeltrofisme	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei

	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezloutksumab	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	Brentuksimab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidiekarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**	ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	ikke besluttet enda
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC_ ALK positiv	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000	Ikke besluttet enda
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*	na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	Nei
	ID2017_074	Penthrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	Ja til anbud
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud

	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovi	HIV	NA*	Nei, men 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	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	ikke besluttet enda
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	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*	ikke besluttet enda
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	ikke besluttet enda
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	ikke besluttet enda
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na	ikke besluttet enda
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000	ikke besluttet enda
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner	ikke besluttet enda
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	ikke besluttet enda



Møtedato: 17. desember 2018

Vår ref.:
2018/227

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 10.12.2018

Sak 157-2018 Eventuelt