



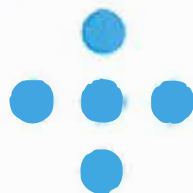
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 27. august 2018

Kl.: 09.30 – ca. kl 11.30

Sted: Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen



Administrerende direktører i de regionale helseforetakene
Linn Merethe Hefte Bæra, observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Bjørn Guldvog, helsedirektør – observatør
Olav Slåttebrekk, ass. helsedirektør – vararepresentant til helsedirektør

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

Deres ref.

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 27. august 2018 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

**Mandag 27. august 2018 klokka 09:30
på Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen.**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

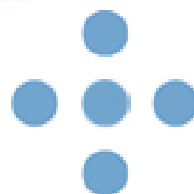
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlige.

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 082-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 27. august 2018:

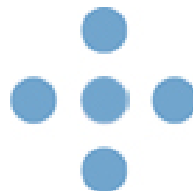
Saksnr.	Sakstittel
Sak 082-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 083-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 11. juni 2018
Sak 084-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 25. juni 2018
Sak 085-2018	Ceritinib (Zykadia®) til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft
Sak 086-2018	Glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene
Sak 087-2018	Micra TPS/Micra-enhet (pacemaker uten ledning) til pasienter som behøver en enkel-ventrikkelpacemaker
Sak 088-2018	Darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofovirafenamid (Symtuza®) til kombinasjonsbehandling av HIV
Sak 089-2018	Vurdering av å endre aldergrensen for BRCA testing av kvinner med insident brystkreft fra 50 til 60 år
Sak 090-2018	Avelumab (Bavencio®) til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom
Sak 091-2018	Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷ Lutetium for behandling av nevroendokrine svulster
Sak 092-2018	Tocilizumab (RoActemra®) til behandling av kjempecellearteritt
Sak 093-2018	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
Sak 094-2018	Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av HR+/HER2-lokalavansert/metastatisk brystkreft – ny vurdering
Sak 095-2018	Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A - ny vurdering
Sak 096-2018	Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne
Sak 097-2018	Benralizumab (Fasenra®) til behandling av alvorlig eosinofil astma
Sak 098-2018	Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AH SCT) ved diffus systemisk sklerose
Sak 099-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye

	metoder, oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23.1</i>
Sak 100-2018	Referatsaker: 1. Brev av 18.06.2018 til Advokatfirmaet Lippestad – vedr. anmodning til Beslutningsforum om å foreta en fornyet vurdering av beslutningen vedrørende Spinraza til pasienter over 18 år
Sak 101-2018	Eventuelt

Stjørdal, 22. august 2018

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.08.2018

Sak 083–2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 11. juni 2018

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 11. juni 2018 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 11. juni 2018 godkjennes.

Stjørdal, 21. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 11. juni 2018.



Protokoll - godkjent

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Gardermoen, 27.08.2018

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	11. juni 2018 klokka 09.30
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen

Tilstede

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

Forfall

Navn:	
Bjørn Guldvog	Helsedirektør (observatør)

Sak 068-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Saksnr.	Sakstittel
Sak 068-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 069-2018	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. mai 2018
Sak 070-2018	Talimogene laherparepvec (Imlygic/T-Vec) for behandling av malignt melanom
Sak 071-2018	Alectinib (Alecensa) - Førstelinjebehandling av avansert ALK-postitiv ikke-småcellet lungekreft
Sak 072-2018	Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av pasienter med urotelialt karsinom som har mottatt kjemoterapi
Sak 073-2018	Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av HR+/HER2-lokalavansert/metastatisk brystkreft
Sak 074-2018	Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2-lokalavansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrinbehandling
Sak 075-2018	MRI screening av kvinner med BRCA1/2 mutasjoner
Sak 076-2018	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 13, 1, jf. FLV § 13, 1 nr. 2.</i>
Sak 077-2018	Referatsaker 1. Brev av 22. mai 2018 fra Diabetesforbundet med kommentarer til beslutning vedr. Sak 065-2018 FreeStyle Libresystemet for egenmåling av blodsukker – for barn 2. Brev av 27. mai 2018 fra Finn Helge Quist ang. Beslutningsforums avslag på kreftmedikamentet Ixazomib (Ninlaro) – klage støttet av 2.124 underskrifter 3. E-poster fra fem enkeltpersoner vedr. klage på avslag knyttet til godkjenning av Ixazomib (Ninlaro) for behandling av myelomatose <i>E-postene er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13.1</i> 4. Brev av 31. mai 2018 fra advokatfirmaet Lippestad på vegne av organisasjonen SMA Norge – anmodning til Beslutningsforum om å foreta en fornyet vurdering av beslutningen vedrørende Spinraza til SMA-pasienter over 18 år. 5. Brev av 7. juni 2018 fra Abbot Norge as vedr. Flash Glukosemonitorering (<i>lagt fram på møtet</i>).
Sak 078-2018	Eventuelt A. Overføring av legemidler mot sjeldne sykdommer i 2019 B. Behov for en avklaring/presisering av saksgang knyttet til beslutninger om innføring av nasjonale screeningsprogram (roller og ansvar).

Beslutning:

Innkalling og sakslisten godkjennes.

Sak 069-2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. mai 2018

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. mai 2018 godkjennes med den endring som kom fram under behandling av saken.

Sak 070-2018 Talimogene laherparepvec (Imlygic/T-Vec) for behandling av malignt melanom

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

Talimogene laherparepvec (Imlygic/T-Vec) innføres ikke til behandling av metastatisk malignt melanom.

Sak 071-2018 Alectinib (Alecensa) - Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft

Beslutning:

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

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

Alectinib (Alecensa®) innføres ikke til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Sak 072-2018 Atezolizumab (Tecentriq®) til behandling av pasienter med urotelialt karsinom som har mottatt kjemoterapi

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

Atezolizumab (Tecentriq®) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Sak 073-2018 Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av HR+/HER2-lokalavansert/metastatisk brystkreft

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 innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Palbociklib (Ibrance®)* innføres ikke nå til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft.
2. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Dersom prisen i et LIS-anbud blir lik eller lavere dagens pris for *ribosiklib (Kisqali®)* kan Palbociklib (*Ibrance®*) innføres til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft.

Sak 074-2018 Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2-lokalavansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrinbehandling

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 innføring av nye biotilsvarende medikamenter, pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Palbociklib (Ibrance®) innføres ikke til kombinasjonsbehandling med *fulvestrant* av lokalavansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling.

Sak 075-2018 MRI screening av kvinner med BRCA1/2 mutasjoner

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

Beslutningsforum for nye metoder ber Helsedirektoratet med utgangspunkt i kunnskapsoppsummeringen fra Folkehelseinstituttet vurdere eventuelt behov for revisjon av retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft.

Sak 076-2018 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 31. mai 2018 tas til orientering.

Sak 077-2018 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

1. Brev av 22. mai 2018 fra Diabetesforbundet med kommentarer til beslutning vedr. Sak 065-2018 FreeStyle Libresystemet for egenmåling av blodsukker – for barn
2. Brev av 27. mai 2018 fra Finn Helge Quist ang. Beslutningsforums avslag på kreftmedikamentet Ixazomib (Ninlaro) – klage støttet av 2.124 underskrifter
3. E-poster fra fem enkeltpersoner vedr. klage på avslag knyttet til godkjenning av Ixazomib (Ninlaro) for behandling av myelomatose
E-postene er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13.1
4. Brev av 31. mai 2018 fra advokatfirmaet Lippestad på vegne av organisasjonen SMA Norge – anmodning til Beslutningsforum om å foreta en fornyet vurdering av beslutningen vedrørende Spinraza til SMA-pasienter over 18 år.
5. Brev av 7. juni 2018 fra Abbot Norge as vedr. Flash Glukosemonitorering.

Beslutning:

Framlagte saker tas til orientering.

Sak 078-2018 Eventuelt

A. Overføring av legemidler mot sjeldne sykdommer i 2019

Administrerende direktør Stig A. Slørdahl orienterte om at finansieringsansvaret for legemidler til behandling av sjeldne sykdommer og gjenværende legemidler knyttet til MS og veksthormonforstyrrelser er foreslått overført fra folketrygden til RHF-ene fra 2019 (dato ikke fastsatt).

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen om overføring av legemidler mot sjeldne sykdommer til orientering.

B. Behov for en avklaring/presisering av saksgang knyttet til beslutninger om innføring av nasjonale screeningsprogram (roller og ansvar).

Administrerende direktør Stig A. Slørdahl innledet kort om behovet for en gjennomgang av saksgang knyttet til beslutninger om innføring av nasjonale screeningsprogram. Herunder hvilken rolle og ansvar systemet Nye metoder skal ha.

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder ber fagdirektørene i RHF-ene i samarbeid med Helsedirektoratet initiere en gjennomgang av saksgang knyttet til beslutninger om innføring av nasjonale screeningprogram.

Gardermoen, den 27. august 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: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.08.2018

Sak 084–2018 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. juni 2018

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 25. juni 2018 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. juni 2018 godkjennes.

Stjørdal, 21. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. juni 2018.

Protokoll - godkjent

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Gardermoen, 27.08.2018



Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	25. juni 2018 klokka 17:45
Møtested:	Telefonmøte

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>Sekretariatet:</i>	
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, 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
Camilla Hjelm	Statens Legemiddelverk
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF

Forfall

Navn:	
Bjørn Guldvog	Helsedirektør (observatør) Vararepresentant til observatør fra Helsedirektoratet (Olav V. Slåttebrekk) kunne ikke møte
Linn Merethe Hefte Bæra	observatør fra de Regionale brukerutvalgene (observatør)

Sak 079-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

Saksnr.	Sakstittel
Sak 079-2018	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 080-2018	Alektinib (Alecensa®) - Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft
Sak 081-2018	Eventuelt

Beslutning:

Innkalling og sakslisten godkjennes.

Sak 080-2018 Alektinib (Alecensa®) - Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft

Beslutning:

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

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

Alektinib (Alecensa®) kan innføres til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Sak 081-2018 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Gardermoen, den 27. august 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: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 085-2018 Ceritinib (Zykadia®) til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Ceritinib (Zykadia®) til førstelinjebehandling av ALK-positiv
avansert ikke-småcellet lungekreft* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Ceritinib (Zykadia®) kan innføres til førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase – positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Ceritinib (Zykadia®) til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Ceritinib (Zykadia®) til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at ceritinib (Zykadia®) kan innføres til førstelinjebehandling av voksne med anaplastisk lymfomkinase – positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt hurtig metodevurderingen for ceritinib (Zykadia®) til førstelinjebehandling av ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av Novartis. Se vedlagt logg for metodevurderingen. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

ALK-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC): Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge. På verdensbasis er lungekreft den vanligste kreftformen. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft. Det er videre flere undergrupper av ikke-småcellet lungekreft. Undergruppen med ALK-positiv NSCLC utgjør ca 3-7 %, ca. 54 pasienter per år. SLV har beregnet at sykdommen for denne populasjonen behandlet med crizotinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

Behandling: For pasienter med påvist ALK-positivitet, anbefaler det nasjonale handlingsprogrammet for lungekreft crizotinib (Xalkori®) som førstelinjebehandling inntil progresjon. Etter progresjon ved behandling med crizotinib, finnes det per dags dato ingen

skriftlige anbefalinger. Kliniske eksperter som SLV var i kontakt med, mente at hovedsakelig nyttes ceritinib¹ som andrelinje- og kjemoterapi (platinum-dublett) som tredje linjebehandling. Crizotinib er indisert som monoterapi til ALK-positiv, avansert NSCLC. I tillegg er ceritinib som monoterapi indisert til behandling av voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC som tidligere er behandlet med crizotinib. Denne vurderingen tar kun for seg den delen av indikasjonen som omhandler førstelinjebehandling av ALK-positiv, avansert NSCLC.

Ceritinib hemmer signalproteiner og celledeling av ALK-avhengige kreftceller. Legemiddelet tas som kapsler.

De mest vanlige bivirkningene er diaré, kvalme, oppkast, fatigue, unormale leverfunksjonstester, magesmerter, redusert appetitt, vekttap, forstoppelse, økt kreatinin, utslett, anemi og forstyrrelser i spiserøret.

Effektdokumentasjon

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom ceritinib og crizotinib, og relativ effekt mellom disse fremkommer via en justert, indirekte sammenligning uten felles anker.

Utfall i analysen var progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS), hvor PFS var definert som tid fra randomisering til sykdomsprogresjon vurdert av uavhengig komite eller død. OS var tid fra randomisering til død uansett dødsårsak.

Kliniske eksperter har antydnet at ceritinib har dårligere bivirkningsprofil enn crizotinib. Dette reflekteres ikke i den modellen som firmaet sendte inn. Effekt og sikkerhet er ifølge SLV tilfredsstillende dokumentert av firma, men SLV hadde innvendinger til modelleringen av bivirkninger. SLV har brukt en alternativ tilnærming for å inkludere bivirkninger (bivirkninger utover de som ble observert i studieperioden, livskvalitet, kostnader) i modellen.

SLV vurderer at det stor usikkerhet om resultatene fra denne indirekte sammenligningen.

Kostnadseffektivitet/helseøkonomi: SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av ceritinib står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Merkostnaden blir [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Ceritinib er også indisert for og nyttes til andrelinjebehandling etter tidligere behandling med crizotinib. Dersom ceritinib anbefales tatt i bruk i førstelinje, vil indikasjonen for andrelinje i praksis bortfalle. Med LIS-priser vil total årlig budsjettkonsekvens bli omtrent [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

¹ Finansieringsansvaret for legemiddelet ble overført til spesialisthelsetjenesten 01.05.2017. Andrelinjebehandling med ceritinib var ikke en av de metodene som ble prioritert for en hurtig metodevurdering.

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. I en samlet vurdering av tilgjengelig kunnskap om effekt og forholdet til pris mener fagdirektørene at metoden kan 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?	I den grad det har vært tilgjengelig dokumentasjon. SLV vurderer at det er stor usikkerhet rundt resultatene fra denne indirekte sammenligningen
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	SLV godtok pasientpopulasjonen og gjorde noen justeringer i den helseøkonomiske modellen.
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?	Budsjettkonsekvensene er estimert til å bli [REDACTED] millioner kroner årlig.
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.

	Metode	Kommentar
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Medikamentet er en kapsel.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	Dette er en liten pasientgruppe med om lag 54 pasienter per år.

Vedlegg og linker:

1. Logg til metodevurdering
2. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
3. Link til rapport <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Ceritinib%20-%20Zykadia%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>

Logg og tidsbruk for metodevurderinger - Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.02.17
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	20.03.17
Kontakt med produsent opprettet	20.03.17
Dokumentasjon mottatt	28.09.17
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	30.11.17
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	07.03.17
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	20.06.18
Dato for klarert i Bestillerforum	09.08.18
Dato mottatt i RHF-ene	09.08.18
Dato for supplerende opplysninger	Flere, sist 20.04.18
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	64 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	265 dager ²

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

² Doseringsregimet for ceritinib ble endret. Dette medførte en ytterligere forsinkelse.

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 09. august 2018

Sak til beslutning: ID2017_019_Ceritinib (Zykadia) til førstelinjebehandling av anaplastisk lymfomkinase-positiv ikke- småcellet lungekreft

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 20.06.2018 med tittel «Ceritinib (Zykadia) til førstelinjebehandling av anaplastisk lymfomkinase-positiv ikke-småcellet lungekreft», ID2017_019.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 09.08.2018 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



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 086-2018 Glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) kan innføres til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene.*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) kan nyttes til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene.

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene. Statens Legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjonen som er innsendt av produsenten Swedish Orphan Biovitrum (SOBI). Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Fra metodevurderingen

Ureasyklusdefekter: Ureasyklusdefekt er en medfødt metabolsk sykdom som skyldes en genetisk defekt i et av enzymene, kofaktorene eller transporterne i ureasyklusen som omdanner kroppens overskudd av nitrogen fra ammoniakk til andre nitrogenforbindelser. Ammoniakk, som er nevrotoksisk, blir derved detoksifisert. Ureasyklusen er også ansvarlig for kroppens egen produksjon av visse aminosyrer.

Ved ureasyklusdefekter vil forhøyede ammoniakknivåer påvises. Kliniske symptomer kan være hodepine, kvalme, oppkast, nedsatt bevissthet. Økende konsentrasjon av ammoniakk medfører økt grad av kliniske symptomer. Alvorligheten til sykdommen avhenger av hvilket enzym som er defekt. Ureasyklusdefekter oppdages som regel i nyfødtperioden med

symptomer som kvalme, anoreksi og slapphet som raskt kan progrediere til encefalopati, koma og død hvis tilstanden ikke blir behandlet. I enkelte tilfeller kan symptomene være milde, eller evt. ikke utvikle seg før i voksen alder. Hos voksne kan symptomene omfatte mental tilbakeståendehet, kvalme, oppkast, hodepine, ataksi, proteinintoleranse, psykiatriske lidelser og encefalopati.

SLV vurderer at ureasyklusdefekter er alvorlig.

Behandling med glyserolfenylbutyrat: Det finnes ikke egne nasjonale retningslinjer for behandling av ureasyklusdefekter, og behandlingen er som regel basert på europeiske guidelines. Hensikten med behandlingen er å oppnå normal utvikling og forhindre hyperammonemi. Behandlingen består av diett (begrense produksjon av ammoniakk), evt. aminosyresupplement, og medikamenter (nitrogenbindere) for å gi en alternativ eliminasjonsmåte for nitrogen. Natriumfenylbutyrat (NaPBA) er tilgjengelig i Norge med preparatene Ammonaps (tabletter og granulat) og Pheburane granulat. Disse er tatt i bruk, hovedsakelig Ammonaps granulat og er blitt finansiert over folketrygden gjennom individuell stønad.

Glyserolfenylbutyrat (Ravicti®) er et nitrogenbindende legemiddel som er indisert til bruk som tilleggsbehandling for kronisk behandling av voksne og pediatriske pasienter som har ureasyklusdefekter, inkludert manglende produksjon av visse aminosyrer. Behandlingen er for de pasientene som ikke kan behandles gjennom diettproteinbegrensning og/eller bare aminosyresupplementering. Glyserolfenylbutyrat må brukes med diettproteinbegrensning og i noen tilfeller diettmessige tilskudd.

De hyppigst rapporterte bivirkningene er diaré, flatulens og hodepine, nedsatt appetitt, oppkast, tretthet, kvalme og unormal hudlukt.

Ravicti fikk MT i 2015, ble markedsført i 2017, men er ikke foreløpig tatt i bruk. Per i dag er om lag 4 pasienter aktuelle for behandling med Ravicti hvert år i Norge.

Effekt: De relevante komparatorer er i denne vurderingen er NaPBA. Ingen av disse preparatene er tidligere metodevurdert. NaPBA er ansett som etablert praksis over en lengre periode og NaPBA har dokumentert effekt for den populasjonen som metodevurderingen gjelder for. Kostnaden knyttet til denne komparatoren er imidlertid ikke spesielt lav, men legemiddelverket godtar likevel NaPBA som komparator i denne kostnadsminimeringsanalysen. Markedsføringstillatelsen til Ravicti® er bl.a. basert på en direkte sammenlignende studie med NaPBA. SLV vurderer at SOBI har fremlagt dokumentasjon som støtter at glyserolfenylbutyrat har like god effekt og sikkerhetsprofil som NaPBA.

Helseøkonomi: SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av Ravicti® står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Det er gjort en kostnadsminimeringstilnærming, som la til grunn lik effekt og sikkerhetsprofil av glyserolfenylbutyrat og komparator (NaPBA)¹.

SOBI har tilbudt en lavere pris for Ravicti® enn maks AUP. Det er sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse med hensikt å vise at legemiddelkostnadene ved Ravicti til tilbudt pris ikke er høyere enn ved NaPBA. Basert på dosekonvertering, og med tilbudt pris, er legemiddelkostnadene til Ravicti® [REDAKTERT] for Ammonaps granulat som nytte mest per i dag.

Årskostnader for legemiddelbehandling av 4 pasienter med Ravicti vil være 2,50 mill kr (AUP inkl. mva.), og [REDAKTERT] mill kr basert på tilbudt LIS-AUP (inkl. mva). Årskostnader for legemiddelbehandling av 4 pasienter med komparator er 1,77 mill kr (AUP inkl. mva.). Dersom Ravicti® tas i bruk, vil netto budsjettvirkninger bli i underkant av [REDAKTERT] kr i år fem. Dette skyldes en økning på en ekstra pasient, fordi pasienten potensielt kan behandles med glyserolfenylbutyrat. Dette er da en pasient som ikke tåler NaPBA.

Vurdering fra fagdirektørene

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

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

¹Denne er på individuell refusjon et snaut år til, blir overført en gang i 2019, jf. revidert nasjonalbudsjett.

	Metode	Kommentar
	livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	Komparator finansieres i dag over Folketrygden, og det innvilges individuell stønad. I revidert nasjonalbudsjett 2018 foreslås det å overføre finansieringsansvaret for dette fra folketrygden til de regionale helseforetakene i 2019.

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/Ravicti%20-%20hurtig%20metodevurdering%20\(003\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Ravicti%20-%20hurtig%20metodevurdering%20(003).pdf)

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. juni 2018

Sak til beslutning: ID2017_112_Glyserolfenylbutyrat (Ravicti) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 11.06.2018 med tittel «ID-nr 2017_112_Glyserolfenylbutyrat (Ravicti) til behandling av ureasyklusdefekter som ikke kan behandles med diett og/eller aminosyresupplementering alene.»

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 28.06.2018 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger - Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemeter.no	09.11.17
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	18.12.17
Kontakt med produsent opprettet	22.01.17
Dokumentasjon mottatt	07.02.18
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	29.05.18
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	28.06.18
Dato mottatt i RHF-ene	28.06.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	123 dager

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



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 087-2018 Micra TPS/Micra-enhet (pacemaker uten ledning) til pasienter som behøver en enkel-ventrikkel pacemaker

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Micra TPS/Micra-enhet (pacemaker uten ledning) til pasienter som behøver en enkel-ventrikkel pacemaker* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Micra TPS, en pacemaker uten ledning, innføres ikke ved pacemakerimplantasjon.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Micra TPS/Micra-enhet (pacemaker uten ledning) til pasienter som behøver en enkel-ventrikkel pacemaker.*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Micra TPS/Micra-enhet (pacemaker uten ledning) til pasienter som behøver en enkel-ventrikkel pacemaker

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

- Micra TPS, en pacemaker uten ledning, skal ikke nyttes ved pacemakerimplantasjon.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet en hurtig metodevurderingen for bruk av pacemaker uten ledning, til pasienter som behøver en enkel-ventrikkel pacemaker (Micra TPS/Micra-enhet). Se vedlagt logg for metodevurderingen.

Metoden er, ifølge produsentene, en forbedring av konvensjonelle innvendige pacemakere. I likhet med konvensjonelle pacemakere er de nye pacemakere også pulsgeneratorer som styres av eksternt programvare. Hos konvensjonelle pacemakere plasseres pulsgeneratoren under huden og forbindes med hjertet via elektrodeledninger. Disse nye pacemakere plasseres i høyre hjertekammer, er mindre enn et AAA-batteri og settes inn ved hjelp av et styrekateter som føres gjennom en vene i lysken. Innsettingen er lite invasiv og apparatet kan ikke føles fra utsiden. Apparatene kan reposisjoneres og byttes ut. I motsetning til en del konvensjonelle pacemakere, kan de nye pacemakere bare stimulere ett kammer.

Fra metodevurderingen

Indikasjon og behandling: En normal hjerterytme begynner som en elektrisk impuls, vanligvis generert ved sinusknuten, som beveger seg langs en ledningsbane. Atrioventrikulærknuten regulerer timingen mellom hjertets øvre og nedre kamre. Deler av denne ledningsbanen kan slutte å virke som de burde, noe som resulterer i unormalt langsom hjerterytme eller lav puls (bradykardi).

De to vanligste formene for bradykardi er relatert til unormal funksjon av sinusknuten eller atrioventrikulærknutepunktet. Symptomer knyttet til bradykardi inkluderer tretthet, svimmelhet, forvirring, synkope, angina og hjertebank. Pasienter med ubehandlet bradykardi har redusert livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen med sammenlignbar aldersfordeling.

For symptomatisk og ikke-reversibel bradykardi er den eneste effektive behandlingen pacemakerbehandling som reduserer symptomene ved å opprettholde en normal hjerterytme når hjerterytmen blir for langsam. I klinisk praksis overvåkes effekt eller ytelse ved regelmessige oppfølgingsbesøk eller ved at pasientene selv tar kontakt ved gjenopptakelse eller begynnelse av bradykardi-symptomer.

Denne pasientgruppen antas å miste 4,1 QALY.

Dokumentasjon av effekt: FHI definerte to alternative pasientgrupper:

1. Alle pasienter som er aktuelle for pacemakerbehandling i ett kammer (650 pasienter i Norge per år)
2. Pasienter som er anbefalt for pacemakerbehandling i ett kammer, men som har høy risiko for komplikasjoner etter pacemakerimplantasjon (120 pasienter i Norge per år)

Utfallsmålene som ble definert var:

- Effekt
 - ytelse
 - batterilevetid
- Sikkerhet
 - alvorlige kliniske komplikasjoner (inkludert død)
 - enhetsrelaterte komplikasjoner (prosedyrekomplikasjoner, perforeringer)
 - pacemakerindusert arytmi
- Pasienttilfredshet

FHI identifiserte tre store kliniske forsøk med totalt 7 publiserte artikler, og tre tilleggsartikler som presenterte studier med et lite antall pasienter. Det ble brukt GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations) for å vurdere tiltro til dokumentasjonen og samlet kvalitet på dokumentasjonen.

Basert på de inkluderte studiene kan det ikke konkluderes om bruk av Micra-enheten er sikrere, bedre eller gir mindre komplikasjoner enn ved den standard prosedyren/utstyret. Imidlertid vil denne metoden ikke omfatte komplikasjoner som er forbundet med selve pulsgeneratoren og elektrodeledningen som er en del av de konvensjonelle pacemakerne. Selv om de hyppigste langsiktige komplikasjonene/infeksjonene er mest relevant for konvensjonelle pacemakere, finnes det ingen tilgjengelige studier hvor langsiktige komplikasjoner med Micra-enheten vurderes.

Utstyrets batterilevetid har sannsynligvis en levetid som er i tråd med spesifikasjonen for utstyret.

Helseøkonomi: FHI har vurdert effektdataene opp mot kostnadene for de to definerte gruppene.

I den helseøkonomiske modellen antas det at Micra-enheten har lik effekt som konvensjonelle pacemakere. Sikkerhetsdataene antyder at graden av store komplikasjoner/infeksjoner etter Micra-implantasjonen er lavere enn etter konvensjonell pacemakerimplantasjon. Imidlertid har vi ikke tilgjengelige langtidsdata med tanke på for Micra-enheten. Dataene som brukes i modellen er svært usikre, og da blir estimeringen i kostnadseffektivitetsanalysen svært usikker. Fordeler med Micra-enheten, f.eks. ingen synlige tegn på pacemakeren er ikke kvantifisert. FHI har gjort en ny helseøkonomisk vurdering og regnet ut ny ICER da produsentens helseøkonomiske utregninger baserte seg på svært høye komplikasjonskostnader for konvensjonell pacemaker (etter avklaring med fagekspert(er)).

Prisen vil derfor være av stor betydning i en helseøkonomisk vurdering. ICER for de to gruppene har FHI beregnet til å være:

1. Alle aktuelle pasienten: 1 770 495 NOK per QALY
2. Høyrisikopasientene (komplikasjoner): 1 136 288 NOK per QALY

Total budsjettvirkning viser en samlet tilleggskostnad på 27 386 992 NOK i det femte budsjettåret dersom Micra-enheten tas i bruk i det norske helsesystemet til alle pasienter som trenger 1-kammerpacing. Dersom Micra-enheten kun tas i bruk for de 120 høyrisikopasientene, vil budsjettvirkningen være 4 652 759 NOK i det femte budsjettåret.

Det er nødvendig med mer forskning for å kunne gjøre en tilstrekkelig helseøkonomisk evaluering.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Fagdirektørene anbefaler at metoden ikke skal innføres. Prisen er for høy.

	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	Ja.

	Metode	Kommentar
	være aktuell i den norske kliniske praksisen?	
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	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?	
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene med utgangspunkt i metodevurderingen og prioriteringsmeldingen

Vedlegg og linker:

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

<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/The%20MicraTM%20Transcatheter%20Pacing%20System%20Rapport%202018%20m%20norsk.pdf>

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 15. juni 2018

Sak til beslutning: ID2016_042_Micra™ Transcatheter Pacing system, en pacemaker uten ledning, til pasienter som behøver en enkel-ventrikkelpacemaker: En hurtigmetodevurdering"

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert juni 2018 med tittel «Micra™ Transcatheter Pacing system, en pacemaker uten ledning, til pasienter som behøver en enkel-ventrikkelpacemaker: En hurtigmetodevurdering », ID2016_042.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene har i Bestillerforum RHF sitt møte 11.06.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen
Ellen

Ellen Nilsen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

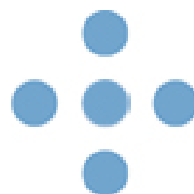
E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger - Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	09.05.16
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	13.06.16
Kontakt med produsent opprettet	Sept. 2016
Dokumentasjon mottatt	
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	Jan. 2017
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	Mars 2018
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	11.06.18
Dato mottatt i RHF-ene	15.05.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

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



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

**Sak 088-2018 Darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid
(Symtuza®) til kombinasjonsbehandling av HIV**

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14 og
Forvaltningslovens § 13. 1. ledd nr. 2 jf. off. loven § 13 1. ledd*

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid (Symtuza®) til kombinasjonsbehandling av HIV* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Entablettformuleringen med *darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid (Symtuza®)* innføres ikke nå som kombinasjonsbehandling av HIV.
2. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudsprisen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - ID 201-022 *Darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid (Symtuza®) til kombinasjonsbehandling av HIV*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

ID 201-022 Darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid (Symtuza®) til kombinasjonsbehandling av HIV

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at entablettformuleringen med darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid (Symtuza®) ikke innføres nå som kombinasjonsbehandling av HIV.

Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudsprisen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder.

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av Symtuza (darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid) til kombinasjonsbehandling av HIV. Preparatet er et éntabletsregime bestående av en virkestoffkombinasjon som allerede er tilgjengelig på det norske markedet, men da som behandlingsregimer bestående av to eller tre tabletter. Statens Legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjonen som er innsendt av produsenten Janssen-Cilag. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

HIV: Humant immunsviktivirus (HIV) er et retrovirus som fører til kronisk livslang infeksjon. Ubehandlet vil infeksjonen vanligvis i løpet av 7-10 år føre til ervervet immunsviktsyndrom (AIDS), en dødelig tilstand. HIV infiserer T-lymfocytter ved å feste seg primært til CD4-overflatereseptoren, som særlig uttrykkes på aktiverte CD4 T-lymfocytter. Inne i T-lymfocytene vil virus-DNAet inkorporeres i cellens eget DNA. I infiserte CD4-celler kan HIV da forbli integrert (latent infeksjon), eller være aktivt replikerende. Når HIV replikerer og

danner nye virus inne i cellen, vil etter hvert CD4-cellen dø og slippe nye virus ut i blodstrømmen. Disse virusene vil igjen infisere nye celler, og holde syklusen gående. Resultatet er en gradvis reduksjon i pasientens nivåer av CD4 T-lymfocytter. Siden CD4-celler styrer og hjelper funksjonen til andre lymfocytter, som CD8 T-celler og B-lymfocytter, utvikles derfor gradvis en generell immunsvikt. Metodevurderingen skulle vurdere om legemiddelet har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator. SLV har derfor ikke gjort alvorlighetsberegninger.

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

Symtuza® er et entabletsregime som består av disse komponentene:

- Darunavir: En proteasehemmer. Virker ved å hemme enzymet protease, som er nødvendig for at viruset skal reprodusere seg inne i den infiserte cellen. Ved å hemme protease, reduseres virusmengden i blodet.
- Kobicistat: En booster. Utøver effekt ved å hindre nedbrytingen av darunavir i kroppen, og dermed forlenge tiden darunavir kan utøve effekt.
- Tenofoviralfenamid: En nukleotidanalogs revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å reprodusere seg selv.
- Emtricitabin: En nukleosidanalogs revers transkriptasehemmer. Hemmer enzymet revers transkriptase, et enzym viruset behøver for å reprodusere seg selv.

De vanligste bivirkningene assosiert med behandling med darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (DRV/COBI/FTC/TAF) er diaré, kvalme, utmattethet, hodepine og utslett.

Det foreligger i dag mange legemiddelkombinasjoner av de aktuelle virkestoffene MTR) (2-4 tabletter). Pasientene har fram til nå ofte hatt et totabletsregime. Forskrivende leger skal i utgangspunktet benytte det rimeligste behandlingsregimet ved valg av behandling, men kan ved medisinske årsaker velge et dyrere alternativ. Avvik fra føringene i anbudet skal begrunnes i pasientens journal.

Fra og med 01.09.2018 iverksettes en anbudsordning for legemidler til behandling av HIV. Dette medfører at behandlingsalternativer som er å anse som likeverdige vil rangeres etter pris. I det forestående anbudet er alle aktuelle legemidler til behandling av HIV delt inn i to grupper: Gruppe 1 og 2. Behandlingsregimer bestående av preparater som inngår i gruppe 1 anses som likeverdige og skal benyttes som førstevalg til behandling av HIV, mens preparatene i gruppe 2 kan benyttes av pasienter som av medisinske grunner ikke kan bruke preparatene i gruppe 1. Forskrivende leger skal i utgangspunktet benytte det rimeligste behandlingsregimet fra gruppe 1 ved valg av behandling, men kan ved medisinske årsaker velge et dyrere alternativ. Avvik fra føringene i anbudet skal begrunnes i pasientens journal.

Effekt: Behandlingsregimet med DRV/COBI/FTC/TAF er plassert i anbudets gruppe 1. Ettersom alle regimene i gruppe 1 anses som likeverdige behandlingsalternativer, mener SLV at alle disse regimene er aktuelle komparatorer for Symtuza®. Siden det foreligger en direkte sammenlignende studie mellom DRV/COBI/FTC/TAF og kombinasjonen darunavir/kobicistat (Rezolsta®) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (Truvada®) (DRV/COBI+FTC/TDF)¹ som også er plassert i gruppe 1, har SLV brukt denne som hovedkomparator i den videre analysen. Symtuza® har vist seg å være likeverdig med komparatoren med totabletsregimet med hensyn på å oppnå virologisk respons ved HIV-infeksjon.

Det er aktuelt å vurdere om en enklere behandling for pasienten kan føre til bedre etterlevelse, og dermed bedre effekt, selv om virkestoffene er de samme. I metodevurderinger skriver SLV at det ikke er dokumentert at et éntabletsregime kan rettferdiggjøre at dette skal ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsregimer til behandling HIV-infeksjon. SLV har i et notat (vedlegg 4) vist at rangering skal være i tråd med behandlingskostnad. Forskrivende lege skal i utgangspunktet velge det rimeligste behandlingsregimet i anbefalingene. Dersom rimeligste alternativ ikke kan brukes av medisinske årsaker, skal nest rimeligste alternativ i anbefalingene benyttes osv.

Helseøkonomi: Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med DRV/COBI/FTC/TAF er kostnadseffektiv.

Vi har fra Sykehusinnkjøp fått opplyst at anbudet *LIS HIV 1815* skal gjelde fra 1. september 2018. [REDAKERT]

[REDAKERT] Varighet for anbudet er 1 år med opsjon om forlengelse inntil 1 år ekstra.

Tas Symtuza® i bruk i stedet for et av de mange rimeligere alternativene, kan budsjettkonsekvensen bli høy. En innføring vil være prisgitt at det er lojalitet til rangering etter anbudet.

¹ Kombinasjonen kan tas samtidig, og med mat.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med DRV/COBI/FTC/TAF kan rettfærdiggjøre at dette skal ha en høyere pris enn andre godkjente behandlingsregimer til behandling HIV-infeksjon. Bivirkningsprofilen til Symtuza® kan for noen pasienter være noe bedre enn komparator. Sykehusinnkjøp har klarert at noen av de andre produktene som er tilgjengelige kan da nyttes. Vi anbefaler derfor at Symtuza® ikke tas i bruk til den prisen det har nå. Dersom prisen blir tilstrekkelig lav, kan det gjøres en ny vurdering. Her presenteres vurderingen i en matrise.

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

	Metode	Kommentar
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Notat fra Legemiddelverket, sladdet versjon.
4. Link til rapport: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Symtuza%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>

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 30. juli 2018

Sak til beslutning: ID2018_012 Darnuavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (Symtuza) til behandling av HIV

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 30.07.2018 med tittel «ID 2018_012 Darnuavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (Symtuza) til behandling av HIV»

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 11.07.2018 klarert at metodevurderingen kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Lilly Shi

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 482 69 808

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	01.02.18
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	09.03.18
Kontakt med produsent opprettet	23.11.17
Dokumentasjon mottatt	22.02.18
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten. Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold.
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	30.04.18
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	23.05.2018 (ferdigstilt)
Dato for klarert i Bestillerforum	11.07.2018
Dato mottatt i RHF-ene	30.07.2018
Dato for supplerende opplysninger	Sist 03.05.18
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	7 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	90 dager
---	----------

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum - konfidensiell

ID_nr: ID2018_12 «Darunavir, kobicistat, emtricitabin, tenofoviralfenamid (Symtuza) til kombinasjonsbehandling av HIV»

Bakgrunn

Fra 01.09.2018 iverksettes en anbudsordning for innkjøp av legemidler til behandling av hiv-infeksjon. I anbudsanbefalingene er alle komplette behandlingsregimer plassert i to grupper: gruppe 1 og gruppe 2. Inndelingen i disse gruppene er gjort med bakgrunn i faglige retningslinjer. Preparatene som inngår i gruppe 1 er lagt opp for å benyttes som førstevalg ved behandling av hiv-infeksjon. Preparatene som inngår i gruppe 2 vil benyttes av pasienter som av medisinske grunner ikke kan bruke alternativene i gruppe 1.

Behandlingsalternativene som inngår i gruppe 1 anses som medisinsk likeverdige, og rangering av disse er gjort utelukkende basert på behandlingskostnad per år. Faktorer som antall tabletter per dag tillegges ingen ekstra verdi i rangeringen. Forskrivende lege skal i utgangspunktet velge det rimeligste behandlingsregimet i anbefalingene. Dersom rimeligste alternativ ikke kan brukes av medisinske årsaker, skal nest rimeligste alternativ i anbefalingene benyttes osv.

Legemiddelverkets vurdering

Basert på en gjennomgang av dokumentasjon på effekt og sikkerhet av darunavir/kobicistat /emtricitabin/tenofoviralfenamid (Symtuza) innsendt av Janssen-Cilag, mener Legemiddelverket at preparatet er aktuelt for plassering i LIS-hiv-anbudets gruppe 1. Dette støttes av LIS hiv spesialistgruppe.

Rangering av legemidler i anbudet

Rangeringen av behandlingsregimer i gruppe 1 er vist i tabellen under. Tabellen viser behandling rangert etter behandlingskostnad per år, med LIS rabatterte AUP.

Rangering	Anbefalt behandling	Behandlingskost/år LIS rabatterte AUP	Merknad
1. valg	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord + darunavir/kobicistat (Rezolsta®)	XXXXXXXXXX	Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig

Rangering	Annen tilgjengelig behandling, i prioritert rekkefølge	Behandlingskost/år LIS rabatterte AUP	Merknad
2. valg	Abakavir/Lamivudin (Kivexa®) + darunavir/kobicistat (Rezolsta®)	XXXXXXXXXX	Kivexa 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig
3. valg	Abakavir/Lamivudin Mylan + darunavir/kobicistat (Rezolsta®)	XXXXXXXXXX	Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Rezolsta 1 tablett daglig
4. valg	Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Accord + raltegravir (Isentress®, 600 mg)	XXXXXXXXXX	Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
5. valg	Abakavir/lamivudin (Kivexa®) + raltegravir (Isentress®, 600 mg)	XXXXXXXXXX	Kivexa 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
6. valg	Abakavir/lamivudin Mylan + raltegravir (Isentress®, 600 mg)	XXXXXXXXXX	Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Isentress 2 tabletter 1 gang daglig
7. valg	Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Accord + dolutegravir (Tivicay®, 50 mg)	XXXXXXXXXX	Emtricitabine/Tenofovir Accord 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
8. valg	Abakavir/lamivudin (Kivexa®) + dolutegravir (Tivicay®, 50 mg)	XXXXXXXXXX	Kivexa 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
9. valg	Abakavir/Lamivudin Mylan + dolutegravir (Tivicay®, 50 mg)	XXXXXXXXXX	Abacavir/Lamivudin Mylan 1 tablett daglig Tivicay 1 tablett daglig
10. valg	Abakavir/lamivudin/dolutegravir (Triumeq®)	XXXXXXXXXX	Triumeq 1 tablett daglig

Behandlingskostnad per år for darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (Symtuza) med tilbudspris er NOK xxxxxxxxx. Darunavir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (Symtuza) har dermed en høyere behandlingskostnad per år enn abakavir/lamivudin/dolutegravir (Triumeq), som foreløpig er det dyreste behandlingsregimet i de kommende anbefalingene fra anbudet.

Statens legemiddelverk, 31-05- 2018

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Morten Søndena
Saksbehandler



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 089-2018 Vurdering av å endre aldergrensen for BRCA testing av kvinner med insident brystkreft fra 50 til 60 år

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Vurdering av å endre aldergrensen for BRCA testing av kvinner med insident brystkreft fra 50 til 60 år* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

BRCA-testing kan tilbys kvinner med brystkreft fram til de er 60 år.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - Sak til Beslutningsforum 27. august 2018 ang. *Vurdering av å endre aldergrensen for BRCA testing av kvinner med insident brystkreft fra 50 til 60 år.*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Vurdering av å endre aldersgrensen for BRCA testing av kvinner med insident brystkreft fra 50 til 60 år

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

BRCA-testing kan tilbys kvinner med brystkreft fram til de er 60 år.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet et notat etter bestilling fra Bestillerforum. Det var ønskelig å få avklart konsekvensene av eventuelt å heve aldersgrensen for BRCA-testing av kvinner med påvist brystkreft fra 50 til 60 år, og at dette skulle være et grunnlag for å avgjøre om det er behov for en fullstendig metodevurdering. Notatet ble klarert i Bestillerforum den 14.06.18 i sak 89/2016 og fagdirektørene vil med bakgrunn i dette gi Beslutningsforum en anbefaling.

BRCA1 og BRCA2 er genetiske mutasjoner. Disse mutasjonene er viktige risikofaktorer for bryst og eggstokkreft. Mutasjonene er sjeldne i befolkningen generelt, men kvinner som bærer en av disse mutasjonene har en høy livstidsrisiko for å få bryst eller eggstokkreft.

Dette er alderskriteriene for gentesting i dag:

- gentesting for mutasjoner eller andre feil i BRCA1 og BRCA2 tilbys alle kvinner som får brystkreft før de fyller 50 år, uavhengig av familiehistorie.
- gentesting tilbys alle kvinner som får eggstokkreft før de fyller 70 år, uavhengig av familiehistorie

Kriteriene for testing som følge av familiehistorie er som følger:

- påvist mutasjon i BRCA1 eller BRCA2 hos en nær slektning
- kvinnen har en eller flere førstegradsslektninger som fikk brystkreft før 50 år
- flere tilfeller av brystkreft i familien
- både brystkreft og eggstokkreft i familien
- flere tilfeller av bryst- eller eggstokkreft hos andre - eller tredjegradslektninger på farssiden

Fra notatet

Folkehelseinstituttet (FHI) har ønsket å avklare hva ekstra kunnskap en eventuell metodevurdering vil kunne tilføre på kort sikt. De har derfor innhentet informasjon fra det medisinske genetiske fagmiljøene i de regionale helseforetakene via en kortfattet spørreundersøkelse. I tillegg har de gjennomført et begrenset litteratursøk, laget et kostnadsoverslag, samt innhentet informasjon om gitte forutsetninger.

Hvor mange flere kvinner vil få tilbud om testing: Ifølge tall fra Kreftregisteret var det i gjennomsnitt 779 nye brystkrefttilfeller per år blant kvinner i aldersgruppen 50-60 år i perioden 2012-2016. Så godt som alle i dette aldersspennet vil få tilbud om genetisk testing dersom aldergrensen heves.

Hvor mange av disse kvinner vil teste positivt på testene: FHI tok utgangspunkt i at 2,5 % vil teste positivt. Da vil ca. 19,5 av disse kvinnene teste positivt.

BRCA status og behandling av kvinner med brystkreft: BRCA status får en stadig større betydning for behandlingen av pasienter med brystkreft, også i aldersgruppen 50-60 år. En avgjørende faktor er uansett i hvilket stadium brystkreften er diagnostisert. I et tidlig stadium (kurativ situasjon) vil det ved påvist BRCA1/2 mutasjon være anbefalt at pasienten får fjernet begge brystene (mastektomi og rekonstruksjon) samt eggstokkene. Dersom pasienten har lokalavansert brystkreft (høyrisikopasienter) med stor svulst i brystet eller utbredt spredning til lymfeknuter i armhulen vil dette kunne medføre endret neoadjuvant behandling. I metastatisk fase vil anbefalingen også være endring av anbefaling av 1. linje-behandlingen.

Det er rimelig grunn til å tro at BRCA status vil kunne påvirke behandlingen positivt. Virkningen er avhengig av diagnosetidspunkt. Betydningen kan ventes å øke i framtiden. Det framkommer ingen bekymring fra fagmiljøenes side hva gjelder en eventuell fare for falske positive og det vises til at hurtigtester ikke lenger er i bruk. En heving av aldersgrensen vil innebære at en oppdager en stor andel av mutasjoner hos kreftpasienter. Halvparten av dagens brystkreftpopulasjon har ikke familiehistorie med bryst- eller overialcancer.

Konsekvenser for familiemedlemmer: Dersom en pasient tester positivt for en BRCA mutasjon vil det være naturlig at også familiemedlemmer vil ønske å teste seg. Ifølge en

rapport fra Helsedirektoratet fra 2008 (4) vil det kunne dreie seg om 2-3 familiemedlemmer per testpositiv pasient. FHI kan ikke med sikkerhet si noe om aldersfordelingen blant familiemedlemmer som tester positivt.

Helseøkonomi: FHI har gjort en forenklet beregning¹. FHI har først og fremst konsentrert seg om kostnader da de i denne anledning ikke kunne beregne helsegevinst i form av kvalitetsjusterte leveår. Gentesting av 779 kvinner med brystkreft anslås å koste NOK 6,6 millioner per år. Antar en at alle disse får en konsultasjon for veiledning av behandlende spesialist, blir den totale kostnaden NOK 7,7 millioner per år for brystkreftpasientene i aldergruppen 50-60 år.

Totalt blir da kostnadene for testing og oppfølging av familiemedlemmer på henholdsvis NOK 3,4 eller 5,7 millioner med testing av 2,4 eller 4 pasienter per brystkreftpasient.

De samlede kostnadene - gitt forutsetningene beskrevet over – for tiltaket er beregnet til å ligge et sted mellom NOK 11 og 13 millioner.

At familiemedlemmene gjennomfører risikoreducerende tiltak innebærer at man kan forvente en lavere forekomst av brystkreft over livsløpet til disse pasientene. Gitt en akkumulert brystkreftirisiko blant BRCA1 og BRCA2 pasienter på 32,6 % gir dette henholdsvis 6,3 og 10,6 unngåtte krefttilfeller i en populasjon på henholdsvis 19,5 og 32,5 pasienter. Unngåtte krefttilfeller gir reduserte kostnader og FHI har trukket fra behandlingskostnader fra bruttokostnadene til gentesting og kommet til nettokostnader per unngått tilfelle på NOK 1,4 millioner og NOK 948 000 med henholdsvis 2,4 og 4 familiemedlemmer testet per brystkreftpasient. Kostnaden går altså ned jo flere som lar seg teste. En vet ikke hvor mange gode leveår tiltaket genererer, men med en gjennomsnittlig overlevelse på 82% etter 10 år er det rimelig grunn til å anta at det vil være innenfor rammen av det som anses som kostnadseffektiv i Norge. FHI tar forbehold om at noen av kostnadene anslaget er basert på er takster, og ikke nødvendigvis representerer reelle kostnader.

Behov for metodevurdering: En metodevurdering vil sannsynligvis ikke i betydelig grad kunne tilføre relevant ny kunnskap som kan belyse problemstillingen. Det er imidlertid behov for flere primærstudier som tar for seg i hvilken grad familiemedlemmer vil la seg teste samt hvordan disse blir fulgt opp.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i notatet levert av FHI, prioriteringsmeldingen og de har sett til styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

¹ I en annen helseøkonomisk analyse fant man at BRCA testing av pasienter med brystkreft og deres familiemedlemmer var kostnadseffektiv (euro 40 503 per vunnet leveår) sammenlignet med en strategi der testing utføres på basis av pasientens familiehistorie.

Kostnadene til selve testingen vil kunne bli mellom 11 og 13 millioner. De samlede budsjettkonsekvensene er usikre, man kan trekke fra kostnader for unngåtte krefttilfeller. Med den kunnskapen som per i dag er tilgjengelige er det som nevnt grunn til å tro at en heving av aldersgrensen kan være kostnadseffektiv.

Vi anbefaler i en samlet vurdering at BRCA-testing tilbys kvinner med brystkreft fram til de er 60 år.

Vedlegg og linker:

1. Følgerev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Link til notat fra FHI:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_002_Notat%20BRCA%20utvidet%20gentesting.pdf

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 20. juni 2018

Sak til beslutning: ID2018_002_Vurdering av aldersgrense for BRCA-testing ved påvist brystkreft. Bør aldersgrensen heves fra 50 til 60 år.

Herved oversendes notat utarbeidet av Folkehelseinstituttet med tittel «Vurdering av aldersgrense for BRCA-testing ved påvist brystkreft. Bør aldersgrensen heves fra 50 til 60 år».

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt notatet fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene har 11.06.2018 klarert at notatet kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Hanna Eikås Klem
Seniorrådgiver

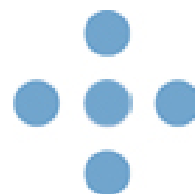
NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 090-2018 Avelumab (Bavencio®) til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom

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. *Avelumab (Bavencio®) til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Avelumab (Bavencio®) innføres ikke til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Avelumab (Bavencio®) til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Avelumab til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

- Avelumab (Bavencio®) skal ikke innføres til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har ferdigstilt hurtig metodevurderingen av legemiddelet avelumab (Bavencio®) til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon som ble sendt inn av Merck. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Merkelcellekarsinom (MCC):

Merkelcellekarsinom (MCC) anses som en sjelden type hudkreft (tilhørende gruppen av neuroendokrine tumorer) som utvikler seg raskt og har høy mortalitet. På europeisk basis er insidensrate mellom 0,2-0,4 tilfeller per 100.000 innbyggere, den årlige insidensen av pasienter som får MCC i Norge vil være mellom 11-21 pasienter. Median alder ved diagnosetidspunktet er rundt 75 år. Kun 5-12 % av pasientene presenterer metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet.

Den totale 5 års overlevelse for pasienter er mellom 39 % og 64 % avhengig av type merkelcellekarsinom og den er 0-18% ved metastatisk sykdom. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8 QALY.

Behandling:

Det finnes ikke nasjonale retningslinjer for behandling av MCC. De vanligste behandlingsalternativene i norsk klinisk praksis er med cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med etoposid.

Avelumab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom.

Avelumab er et humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxiskitet. Når PD-L1 binder til PD1 og B7.1 motvirkes T-cellenes respons mot kreftcellene, ved å undertrykke cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.

Avelumab blir administrert som intravenøs infusjon over 60 minutter hver 2. uke. Anbefalt behandlingsvarighet er frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller tap av klinisk nytte.

Avelumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige reaksjoner, opphørte etter at egnet medisinsk behandling ble initiert eller etter seponering av avelumab.

Sikkerheten av avelumab er evaluert hos 1738 pasienter med solide tumorer, inkludert metastatisk merkelcellekarsinom. I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene fatigue (32,4 %), kvalme (25,1 %), diaré (18,9 %), nedsatt appetitt (18,4 %), forstoppelse (18,4 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (17,1 %), vekttap (16,6 %) og oppkast (16,2 %). De vanligste grad ≥ 3 bivirkningene var anemi (6,0 %), dyspné (3,9 %) og abdominalsmerter (3,0 %). Alvorlige bivirkninger var immunrelaterte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner.

7 pasienter er hvert år aktuelle for behandling med avelumab.

Effektdokumentasjon

Innsendt dokumentasjon for å vise klinisk effekt er basert på en enarmet studie og en observasjonsstudie. SLV etterspurte et systematisk litteratursøk og en analyse hvor statistiske metoder var benyttet for å vise relativ effekt sammenlignet med relevant komparator. Den innsendte dokumentasjonen dokumenterte ikke den relevante relative effekten på en tilstrekkelig pålitelig måte. Denne dokumentasjonen kunne ikke framskaffes. SLV anser derfor at innsendt dokumentasjon ikke er tilstrekkelig til å dokumentere den relative effekten mellom avelumab og relevante komparatorer (cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med etoposid).

I EMAs vurdering konkluderes det blant annet med at avelumab ser ut til å være like bra som, om ikke bedre enn, kjemoterapi i annen linje behandling, men dokumentasjonsgrunnlaget er ikke tilstrekkelig til å vurdere effektforskjellen mellom avelumab og kjemoterapi.

I følge innspill fra firma (vedlegg 3) er det ikke planlagt randomiserte studier for denne metoden/populasjonen.

Helseøkonomi

Siden det ikke foreligger *pålitelig data til å estimere den relative effekten av avelumab sammenlignet med kjemoterapi verken for progresjonsfri overlevelse eller totaloverlevelse* og at det mangler langtidsdata og andre data har ikke SLV kunne bergene kostnadseffektiviteten.

Legemiddelkostnadene og budsjettkonsekvenser for ett års behandling for en pasient er som følger:

	Med LIS-pris	Med maks AUP
Årskostnad kjemoterapi (eks mva)	██████ NOK	86 248 NOK
Årskostnad Bavencio (avelumab) (eks mva)	Ca. 1 2 77 227 NOK	1 277 227 NOK
Budsjettkonsekvenser i år fem om metoden innføres (inkl mva)	██████ NOK	

Tabell 1 Helseøkonomiske beregninger.

Firmaet har i innspill til Beslutningsforum presentert at de med bakgrunn i tilgjengelige data hadde beregnet kostnadseffektivitet i den innsendte dokumentasjonen. SLV vurderte at denne ikke var pålitelig nok.

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. I en samlet vurdering av tilgjengelig kunnskap om effekt og forholdet til pris mener fagdirektørene at metoden ikke kan innføres. Effektdokumentasjonen er ikke tilstrekkelig til å vurdere kostnadseffektiviteten og prisen for legemiddelet er for høy.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader,	I den grad dette foreligger.

	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?	Effektforskjellene er ikke dokumentert godt nok.
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. Budsjettkonsekvensen vil være XXXX millioner i år fem.
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 anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	Dette er en liten pasientgruppe med om lag 7 pasienter per år.

Tabell 2 Vurderinger satt inn i matrise

Vedlegg og linker:

1. Logg metodevurdering alektinib (Alecensa) – Førstelinjebehandling av avansert ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft
2. Innspill fra firmaet
3. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
4. Link til rapport: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Avelumab%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.06.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	21.08.2017
Kontakt med produsent opprettet	21.04.2017
Dokumentasjon mottatt	13.12.2017
Start metodevurdering	
Fagekasperter kontaktet første gang	18.04.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	03.05.2018
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	
Dato for klarert i Bestillerforum	25.06.2018
Dato mottatt i RHF-ene	25.06.2018
Dato for supplerende opplysninger	21.03.2018
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	69 dager
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	154 dager

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

Appendix A. Comment from Merck/Pfizer Alliance on HTA application of avelumab (BAVENCIO®) for mMCC

The Alliance appreciates the opportunity to comment on the HTA report provided by the Norwegian Medicine Agency. There are mainly four points we would like to emphasize:

1. We have done our utmost to provide NoMA with a best possible decision basis. Metastatic Merkelcell carcinoma (mMCC) is an ultra-rare disease, and JAVELIN Merkel 200 is the largest current clinical trial for this patient population. . In absence of clinical data for the comparator treatment on the relevant patient population, the Alliance has constructed an observational study to obtain such data.
2. Our approach, including detailed information on the relevant studies (both the JAVELIN and the Obs001), were presented in detail at the pre-submission meeting with NoMA. No significant objections were raised at the meeting, or prior to the HTA submission.
3. NoMA has not offered an achievable alternative approach they would find satisfactory. There are no randomized studies with mMCC patients and as a rare indication of high unmet need there are no planned trials for randomization of avelumab or other investigational agents vs. chemotherapy, as the medical community considers such a trial design to be unethical.
4. The same analysis and clinical documentation which we have submitted has been recognized as sufficient by other HTA bodies. The UK NICE recommends avelumab for both naïve and treatment experienced patients, thus making an effective treatment available to all UK patients with metastatic MCC. Avelumab has also been made available to patients in Finland, Denmark, Sweden, Germany, Austria, Switzerland and the Netherlands, among others.

According to NCCN guidelines and European clinical guidelines from 2015¹ there was no defined standard for 2L+ therapy of metastatic MCC, and 1L chemotherapy for metastatic MCC there was not the preferred treatment recommendation. An editorial, published in September 2016 by clinical leaders in MCC, reported that the primary endpoint data published from 2L+ avelumab therapy for metastatic MCC and early data of another PD-1 blockade for therapy of metastatic MCC showed promising results and consequently stated that it was now unethical to randomize to treatment with

¹ LEBBE, C., BECKER, J. C., GROB, J.-J., MALVEHY, J., DEL MARMOL, V., PEHAMBERGER, H., PERIS, K., SAIAG, P., MIDDLETON, M. R., BASTHOLT, L., TESTORI, A., STRATIGOS, A. & GARBE, C. 2015. *Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of Cancer*, 51, 2396-2403.

chemotherapy, if these options were available. Therefore, conducting any future randomized trials in chemotherapy or best supportive care would not be feasible².

In lieu of conducting a randomized trial, and given the sparse literature with no randomized trials and no prospective trials, the Alliance conducted a two-part observational study to collect retrospective data regarding response to chemotherapy from patients with mMCC.

In the absence of any other large prospective datasets in metastatic MCC and the difficulty in conducting a randomized study, as this is considered unethical by the clinical community, this observational data set in Obs001 represents the most robust approach to generating comparator data.

The Alliance has provided the available data and justification from the literature for use of available historical data as a reference to demonstrate the clinical relevance of the response duration observed with checkpoint inhibition with avelumab. The response rates and response duration data with avelumab for mMCC in treatment-naïve and previously treated patients with mMCC demonstrate the clinically meaningful response which has not been observed with historical off-label use of chemotherapy agents. The prolonged durable responses translate into prolonged progression-free survival and potential prolonged overall survival rates not observed with chemotherapy.

The Alliance held a pre-submission meeting with NoMA in November 2017 where we presented our intended approach, and detailed information on the JAVELIN study and the two-part observational study, Obs001. Since no objections were raised on either our approach or our data, the Alliance proceeded with the strategy and the HTA application was submitted in December 2017. The base case in our analysis resulted in the following ICERs per QALY:

- 1. line treatment: **NOK 526.345** (deterministic) or **NOK 503.954** (probabilistic)
- 2. line treatment: **NOK 414.012** (deterministic) or **NOK 402.199** (probabilistic)

Following recommendations from Magnussenutvalgets report on prioritization from 2015, the relevant willingness-to-pay threshold for this patient population is NOK 495.000.

The analysis we have submitted indicates that Bavencio is a cost effective treatment option with a very limited budget impact. We hope for a constructive dialog with Beslutningsforum going forward, so that we together can ensure that patients with metastatic merkelcell carcinoma can receive a better treatment option.

² Hauschild and Schadendorf, 2016

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 25. juni 2018

Sak til beslutning: ID2017_057_Avelumab til behandling av metastatisk Merkelcellekarsinom.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 16.05.2018 med tittel «Avelumab til behandling av metastatisk Merkelcellekarsinom», ID2017_057.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 25.06.2018 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



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 091-2018 Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrine svulster

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrine svulster* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium (Lutathera®) kan innføres i Norge som behandlingsmetode for nevroendokrine svulster.
2. Helseregionene skal i felleskap gjennomgå hvordan et slikt tilbud kan organiseres etter initiativ fra fagdirektørene i RHF-ene.
3. Tilråding om organisering av behandlingstilbudet skal forelegges AD-ene i RHF-ene for beslutning.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrine svulster.*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrine svulster

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

1. Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium (Lutathera®) kan innføres i Norge som behandlingsmetode for nevroendokrine svulster.
2. Helseregionene skal i felleskap gjennomgå hvordan et slikt tilbud kan organiseres etter initiativ fra fagdirektørene i RHF-ene.
3. Tilråding om organisering av behandlingstilbudet skal forelegges AD-ene i RHF-ene for beslutning.

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

Bakgrunn

Denne saken ble utsatt i Beslutningsforum 14.05.2018, sak 62-2018. Saken fremmes her på ny.

Peptidreseptor-radionuklidterapi (PRRT) er et etablert behandlingsprinsipp, som benyttes for å behandle undergrupper av pasienter med nevroendokrine svulster. Det er i denne saken to særskilte moment som Beslutningsforum blir bedt om å gjøre en samlet vurdering av. (1) Nå har legemiddelet som benyttes i denne type behandling fått markedsføringstillatelsen og kostnadene vil da økes. (2) I tillegg vurderes det her å etablere et behandlingstilbud i Norge.

Produktet Lutathera® er det radiofarmakonet som nå skal benyttes i denne aktuelle behandlingen. Lutathera® har fått markedsføringstillatelsen og status som «orphan drug», og har derfor markedseksklusivitet. Dagens bruk av egenprodusert radiofarmaka må derfor erstattes med Lutathera®, til en høyere pris.

Norske pasienter blir i dag sendt utenlands for behandling, men man vurderer nå å innføre behandlingstilbudet i Norge. I veilederne for nasjonale tjenester i spesialisthelsetjenesten står det at dersom søknaden om en nasjonal behandlingstjeneste forutsetter bruk av ny metode, skal metoden ha gjennomgått en nasjonal metodevurdering og fått positiv beslutning om innføring av metoden i de regionale helseforetakene før en ny behandlingstjeneste godkjennes. Bestillerforum RHF bestilte i den sammenheng en metodevurdering for 177Lu- DOTA0-Tyr3-Oktreotat (Lutathera; lutetium-177) til behandling av inoperable gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer. Den 27.02.2017 (oppdatert 25.09.2017). Den fullstendige metodevurderingen er utarbeidet av Folkehelseinstituttet (FHI). Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Fra metodevurderingen

Nevroendokrine svulster eller neuroendokrine neoplasier: Nevroendokrine svulster eller neoplasier utgår fra hormonproduserende celler og kan i utgangspunktet oppstå i de fleste av kroppens organer. De fleste NET utgår fra fordøyelsessystemet. Årlig diagnostiseres ca. 370 tilfeller av NET, det vil si at forekomsten i Norge er 7,2 tilfeller per 100 000 innbyggere per år. Median alder ved diagnosetidspunkt er 65 år.

De fleste neuroendokrine svulster vokser langsomt og gir få eller ingen symptomer i den tidlige fasen. Når de gir symptomer har de ofte allerede spredt seg. Hos en økende andel pasienter oppdages dette som et tilfeldig funn ved utredning for andre tilstander. Noen svulster kan produsere hormoner som kan gi forskjellige typer symptomer. Noen kan gi det såkalte «karsinoid-syndrom», med symptomer som rødme, diaré, astmalignende symptomer og hjerteproblemer (påvirkning av hjerteklaffer). Andre hormoner kan gi overproduksjon av magesyre eller forstyrrelser i blodsukker-reguleringen. Prognosen avhenger av svulstens utgangspunkt, utbredelse og aggressivitetsgrad. Livslengden vil bli forkortet for de fleste pasienter som ikke kan bli kurert ved at svulsten(-e) fjernes kirurgisk. Som eksempel kan nevnes at 5-års overlevelse for pasienter som har dette i tynntarm med spredning til lever vil være ca. 63 % og for pasienter med spredning til lever fra svulst i bukspyttkjertel vil 5-års overlevelsen være ca. 33 %. Årlig diagnostiseres ca. 370 tilfeller

Behandling: Kirurgi er den eneste potensielt kurative behandlingen. Alle andre behandlinger har som mål å redusere plager og å forlenge pasientens liv. Det er da flere behandlingsmuligheter. En rekke biologiske behandlinger som interferon, somatostatinanaloger, everolimus, sunitinib, samt cellegifter kan brukes. Disse behandlingene har som regel effekt ved at svulstene stopper å vokse eller skrumper, for en periode som vanligvis varierer fra 6-15 mnd.

De siste ti årene har nukleærmedisinske behandlingsformer, særlig PRRT, fått økende plass i behandlingen av undergrupper av pasienter med neuroendokrine svulster.

Peptidreseptor-radionuklidterapi: PRRT benyttes for å behandle undergrupper av pasienter med neuroendokrine svulster. Klinisk erfaring tyder på at utvalgte pasienter har nytte av

behandlingen. Siden 2002 er et økende antall norske pasienter (ca. 20-50 per år) blitt sendt til Sverige eller Danmark for å få behandling, fordi behandlingstilbudet ikke finnes i Norge.

Måltrettet radionuklidbehandling er en kreftbehandling der det brukes radioaktive isotoper og består av radioaktivt merkede molekyler, nanopartikler eller mikropartikler som tas opp naturlig i målorganet eller som er designet for å kunne binde seg måltrettet til kreftcellene. Metoden kombinerer derved måltrettede egenskaper ved molekylære forbindelser eller fysiske stoffer med den potente cytotoksiske effekten av ioniserende stråling. Ved diagnostikk og behandling av denne sykdommen brukes peptider som har evnen til å binde seg til somatostatinreseptorer på celleoverflaten (somatostatinanaloger) og som kan kobles til et radioaktivt stoff (radionuklid). Forbindelsen «radionuklid-peptid» tas da spesielt mye opp i denne typen nevroendokrine svulster, og kan brukes diagnostisk ved at det ved bruk av gamma-kamera gir avbildning av svulstvev. Behandlingen baserer seg på at nevroendokrine svulster ofte har et høyt antall somatostatinreseptorer på celleoverflaten og terapeutisk effekt oppnås ved at en forbindelse avgir lokalisert stråling i svulstvevet.

Det er utviklet flere ulike peptider som er somatostatinanaloger og som kan kobles til et radionuklid. Radionukliden som i dag brukes mest ved PRRT er ^{177}Lu DOTATATE og den omtales her som ^{177}Lu -PRRT. Prosedyren går ut på å injisere radionukliden i blodbanen, slik at det fester seg til pasientens kreftceller via somatostatinreseptorene og avgir lokalisert betastråling som dreper hele eller deler av svulsten.

Det kan skisseres tre ulike alternativer for å fremskaffe dette legemiddelet: enten merke peptidet på den nukleærmedisinske avdelingen der behandlingen skal gis, få peptidet ferdig merket fra en annen nukleærmedisinsk avdeling i Norge eller utlandet, eller kjøpe preparatet som et godkjent radiofarmakon. Legemiddelet Lutathera®, som er radionuklid ^{177}Lu , er nylig blitt godkjent av European Medicines Agency (EMA) og det har fått markedseksklusivitet i 10 år som «orphan drug». Det betyr at det er dette radiofarmakonet som fra nå av skal benyttes ved denne behandlingen for nevroendokrine svulster i alle europeiske land. Dette vil videre innebære at en eventuell godkjenning av etablering av metoden som behandlingstilbud i Norge, vil også innebære godkjenning av bruk av produktet Lutathera® i Norge.

Strålingen fra ^{177}Lu -PRRT avtar raskt, og det holder med ett døgns isolasjon etter infusjon. Med én til tre dagers mellomrom i opptil én uke vil det ved poliklinisk oppmøte foretas målinger av den radioaktive aktiviteten i svulstene (dosimetri) for å planlegge dosen ved neste behandling og påse at nyrene ikke får for stor stråledose. Det gis normalt fire behandlinger med åtte ukers mellomrom. Responsen evalueres etter gitte kriterier ved å måle størrelse og utbredelse av svulstene ved CT eller MR.

FHI skriver at ca. 50 pasienter per år vil være aktuelle for denne behandlingen i Norge. Det vil sannsynligvis være mest hensiktsmessig at selve behandlingen foregår på samme sykehus som beslutningen tas. En sentralisering av utredning og behandling til noen få sentra vil

derfor være nødvendig. Oppbevaring og eventuell tillaging av medikamentet må skje i beskyttede lokaler som ivaretar ansattes helse. Infusjon av ¹⁷⁷Lu-PRRT kan foregå i eksisterende lokaler på nukleærmedisinske avdelinger. Det vil være behov for isolatrom på sengepost. Vanlige enerom med eget bad kan brukes, forutsatt at bl.a. skjermingskravene er ivaretatt.

Effektdokumentasjon:

I metodevurderingen er 9 studier inkludert for vurdering av klinisk effekt, inkludert bivirkninger og uønskede hendelser. Dette dokumentasjonsgrunnlaget bestående av én randomisert kontrollert studie (RCT) og åtte observasjonsstudier med til sammen ca. 1 200 pasienter er generelt sett sparsomt og av lav kvalitet. De sikreste effektestimatene kommer fra en nylig publisert RCT, men denne studien pågår fortsatt.

¹⁷⁷Lu-PRRT reduserer muligens generell dødelighet og øker trolig både generell og progresjonsfri overlevelse, men forskningsgrunnlaget er for sparsomt for å kunne trekke noen endelig konklusjon. Behandlingen bidrar sannsynligvis til at flere pasienter får delvis eller full remisjon (tilbakegang) av sykdommen. Forlenget levetid er muligens mellom 40 og 70 måneder, mens progresjonsfri overlevelse (PFS) kanskje er mellom 30 og 50 måneder.

Det er generelt sett få alvorlige uønskede hendelser og bivirkninger forbundet med ¹⁷⁷Lu-PRRT. Metoden innebærer risiko for akutt leukemi og myelodysplastisk syndrom hos rundt 1 % av pasientene, men estimatene er usikre. Forutsatt at strålevernregelverket følges, vurderer FHI at behandlingen er overveiende til nytte for pasienten ut fra forventet behandlingsresultat og den skade som strålingen ev. måtte medføre.

Helseøkonomi:

Dagens behandlingstilbud, der pasienter sendes til utlandet for behandling, kan ikke videreføres med samme pris og leverandør som tidligere, fordi legemiddelet Lutathera® nå har markedseksklusivitet. Den klart største kostnadsdriveren er legemiddelprisen for Lutathera®, og er uavhengig av om metoden innføres i Norge eller om pasientene behandles i utlandet.

Sykehusinnkjøp har forhandlet pris, og FHI har utarbeidet et oppdatert notat. Estimert gjennomsnittskostnad per pasient ved innføring av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge vil være [REDACTED] norske kroner. Estimert gjennomsnittskostnad per pasient ved ¹⁷⁷Lu-PRRT i utlandet vil være 938 000 norske kroner. Prisen har hittil vært lavere siden legemidlet har vært framstilt i egne laboratorium på sykehusene, den er estimert til 434 000 norske kroner.

Ved etablering av ¹⁷⁷Lu-PRRT i Norge valgte FHI å beregne kostnadsestimat for tre alternative scenarioer, basert på ulike organiseringsstrategier.

1. Behandlingen blir tilbudt ved ett senter i Norge
2. Behandlingen blir tilbudt ved to sentra i Norge

3. Behandlingen blir tilbudt ved fire sentra i Norge (ett senter i hvert regionale helseforetak)

Kostnadskomponent	Valuta	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3
Oppstart	NOK	1 245 000	1 333 000	1 720 000
Lutathera (AUP) og frakt av Lutathera	NOK			
Drift	NOK	8 336 000	5 956 000	6 958 000
Reise og opphold	NOK	712 000	564 000	409 000
Totalt 1. år	NOK			
Totalt påfølgende år	NOK			
Gjennomsnittskostnad per pasient påfølgende år	NOK			

Tabell 1 Estimerte kostnader

De totale kostnadene ved å etablere behandlingen i Norge er estimert til mellom og norske kroner det første året, mens drift påfølgende år er beregnet til mellom og norske kroner. Kostnadsestimatene for de ulike scenariene viste at det er rimeligst å tilby behandlingen på to steder. Totalkostnadene for behandling i utlandet er noe lavere, da man regner med at flere pasienter vil kunne tilbys behandlingen dersom den finnes i Norge. Pasientvolum brukt i kostnadsestimat for Sverige er 43 pasienter. Maksimalpris for Lutathera i Sverige er ikke offentliggjort ennå, det er stor usikkerhet rundt pris brukt for behandling i Sverige etter at legemiddelet Lutathera® nå har markedseksklusivitet.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Fagdirektørene mener at effektdokumentasjon er tilstrekkelig til å vise at pasienten har god nytte av behandlingen og at prisen står i et rimelig forhold til nytten. Videre mener fagdirektørene at metodevurderingen viser at det sannsynligvis ikke er mer kostnadskrevende å ha et tilbud i Norge enn å nytte behandlingstilbud i utlandet. De totale kostnadene kan øke, men det vil være en konsekvens av økt tilgjengelighet og at flere pasienter får tilbud om behandling. Det er rimelig at alle aktuelle pasienter får dette tilbudet.

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

	Metode	Kommentar
	kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Dokumentasjonsgrunnlaget er sparsomt.
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?	Pasientgruppen er liten og dokumentasjonen har ikke høy kvalitet. Forlenget levetid og trolig bedre livskvalitet veies opp mot mulige skader og bivirkninger. Nytteten er sannsynligvis betydelig.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Det vil uansett bli økte kostnader knyttet til at Lutathera® nylig har fått markedseksklusivitet. I tillegg vil en oppstartskostnadene være krevende. Dersom tilbudet etableres i Norge er det sannsynlig at flere pasienter vil motta et slikt behandlingstilbud.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Ja. Det vil sannsynligvis være mest hensiktsmessig at selve behandlingen foregår på samme sykehus som beslutningen tas. En sentralisering av utredning og behandling til noen få sentra vil derfor være nødvendig.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Ja. En innføring av metoden vil også kunne føre til en betydelig kompetanseheving i Norge. Dette vil gjelde særlig dersom tilbudet skal gis ved flere senter.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Oppbevaring og eventuell tillaging av medikamentet må skje i beskyttede lokaler som ivaretar ansattes helse. Infusjon av ¹⁷⁷ Lu-PRRT kan foregå i eksisterende lokaler på nukleærmedisinske avdelinger. Behandlingslokaler og sengerom må tilpasses dersom tilbudet skal gis ved flere sentre.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Behandlingen kan utfordre prinsippet om jevn fordeling av ressurser i helsetjenesten.

	Metode	Kommentar
		Imidlertid er det sjelden at man får opp til tre års ekstra levetid med en palliativ kreftbehandling som har forholdsvis få bivirkninger.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja. 1. Peptidreseptor-radionuklidterapi med ¹⁷⁷ Lutetium (Lutathera®) kan innføres som behandlingsmetode for nevroendokrine svulster. 2. Peptidreseptor-radionuklidterapi kan innføres som behandlingstilbud i Norge.
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. En beslutning om å innføre metoden må følges opp ved at de fire helseregionene lager et forslag til hvordan det kan organiseres i Norge.
12	Tilleggsinformasjon	Organiseringen av dette behandlingstilbudet bør sees i sammenheng med annen nukleærmedisinsk virksomhet, slik at positive synergieffekter kan oppnås. Det er aktuelt å søke om en nasjonal behandlingstjeneste. Med økende befolkning antas det at antall pasienter vil være mellom 50 og 60 pasienter.

Tabell 2 Vurderinger fra fagdirektørene med utgangspunkt i metodevurderingen og prioriteringsmeldingen

Vedlegg og linker:

1. [Følgere fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF](#)
2. Logg for fullstendig metodevurdering
3. Link til oppdatert notat fra FHI, datert 03.07.18.
<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lutathera%20notat%20forhandlet%20Opris%20030718%20sladdet.pdf>
4. Link til fullstendig metodevurdering :
<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Peptidreseptor-radionuklidterapi%20basert%20p%C3%A5%20Lutetium%20for%20behandling%20av%20nevroendokrin%20kreft%20Rapport%202018.pdf>

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 09. april 2018

Sak til beslutning: ID2016_065_Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft: en fullstendig metodevurdering

Herved oversendes fullstendig metodevurdering utarbeidet av Folkehelseinstituttet med tittel «Peptidreseptor-radionuklidterapi basert på ¹⁷⁷Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft: en fullstendig metodevurdering », ID2016_065.

Bestillerforum RHF ga oppdrag om fullstendig metodevurdering på bakgrunn av en mini-metodevurdering utført av Oslo universitetssykehus.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene har 06.04.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Seniorrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.06.16
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	25.09.17
Start metodevurdering	24.10.16
Fageksperter kontaktet første gang	20.10.16
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Første møte med faggruppe	
LIS/sykehusinnkjøp kontaktet for første gang	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	17.11.17
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	24.03.18
Dato for klarert i Bestillerforum	09.04.18
Dato mottatt i RHF-ene	09.04.18, siste dok. 15.08.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	03.07.18
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

¹ Total tid brukt hos utrederinstans

Vedlegg 2 - Logg og tidsbruk for metodevurdering - Lutetium for behandling av nevroendokrin kreft



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 092-2018 Tocilizumab (RoActemra®) til behandling av kjempecellearteritt

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Tocilizumab (RoActemra®) til behandling av kjempecellearteritt* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Tocilizumab (RoActemra®) innføres ikke til behandling av kjempecellearteritt.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Tocilizumab (RoActemra®) til behandling av kjempecellearteritt*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Tocilizumab (RoActemra®) til behandling av kjempecellearteritt

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

- Tocilizumab (RoActemra®) innføres ikke til behandling av kjempecellearteritt.

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

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av tocilizumab (RoActemra®) til behandling av kjempecellearteritt. SLV vurderte dokumentasjon som var innsendt av produsenten Roche. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

Vurderingen her er med utgangspunkt i at tocilizumab gis i kombinasjon med prednisolon.

Fra metodevurderingen

Kjempecellearteritt: Kjempecellearteritt (GCA) er en kronisk betennelse (vaskulitt) i store blodårer, som oftest blodårene til hjernen, og øynene. Den rammer i all hovedsak pasienter over 50 år. Kvinner rammes mer enn dobbelt så ofte som menn. De vanligste symptomene er hodepine, tyggesmerter og nedsatt almenntilstand, og dersom tilstanden ikke behandles kan den føre til synsforstyrrelser og plutselig innsettende blindhet. Sykdommen er episodisk, og pasientene kan ha ett eller flere oppbluss av sykdommen. SLV har vurdert alvorlighetsgrad/absolutt prognosetap til å være under en QALY.

Behandling: I norsk klinisk praksis behandles kjempecellearteritt med kortikosteroider. Det er viktig at den tidlige behandlingen er tilstrekkelig kraftig.

RoActemra er indisert til behandling av kjempecellearteritt (GCA) hos voksne pasienter. Tocilizumab er en IL-6 hemmer. IL-6 er et cytokin som fremmer betennelsestilstander.

Legemiddelet gis som sprøyte en gang i uken. Tocilizumab kan brukes alene etter seponering av glukokortikoider. Monoterapi med tocilizumab skal ikke brukes til behandling av akutt tilbakefall. Basert på at kjempecellearteritt er en kronisk sykdom, bør behandling utover 52 bestemmes med hensyn på sykdomsaktivitet, legens skjønn og pasientens valg. De hyppigst rapporterte bivirkningene (forekom hos $\geq 5\%$ av pasientene behandlet med tocilizumab som monoterapi eller i kombinasjon med DMARDs) er øvre luftveisinfectionsjoner, nasofaryngitt, hodepine, hypertensjon og økt ALAT. De mest alvorlige bivirkningene er alvorlige infeksjoner, komplikasjoner til divertikulitt, og overfølsomhetsreaksjoner. I følge klinikere vil legemiddelet bli brukt til pasienter som enten har økt sykdomsbyrde, har økt fare for bivirkninger av kortikosteroider, eller pasienter som ellers ville ha behov for vedvarende høye doser prednisolon. Prednisolon har en rekke bivirkninger inkludert økt bruddrisiko og økt fare for å utvikle diabetes, og det er derfor ønskelig at pasientene har bruk for mindre doser av prednisolon.

Tilgjengelig dokumentasjon av effekt: SLV mener at relevant komparator for denne metoden er prednisolon.

Den kliniske effekten av tocilizumab til behandling av kjempecellearteritt er dokumentert gjennom GiACTA-studien. I denne randomiserte kliniske studien ble effekten av tocilizumab (i kombinasjon med kortikosteroider) sammenlignet med kortikosteroider alene. SLV vurderte at det er en svakhet ved dokumentasjonen at studien per i dag har nokså kort oppfølgingstid (52 uker), og at pasientantallet i hver studiearm er nokså lavt. Roche har ikke referert til de foreløpige resultatene fra oppfølgingsstudien til GiACTA, selv om disse er svært relevante for å vurdere langtidseffekter. Foreløpige resultater fra oppfølgingsstudien var likevel tilgjengelige for vurdering. For å synliggjøre langtidskonsekvensene av kortikosteroidbruk utover ett år har sendte Roche inn en registerstudie med en oppfølgingstid på nesten fire år.

Utfallsmålene i GiACTA-studiene var antall pasienter som hadde vedvarende remisjon i 52 uker etter oppstart med behandling. Viktige sekundære endepunkter var tid til første oppbluss, kumulativ steroiddose og livskvalitet. SLV vurderte at tocilizumab har i kliniske studier vist at det reduserer sykdomsaktivitet og tilbakefall hos pasienter med kjempecellearteritt sammenlignet med prednisolon, så lenge pasienten står på behandlingen. De foreløpige dataene fra langtidsstudien tyder på at effekten ikke opprettholdes dersom pasienten avslutter behandlingen. Den kliniske studien viste også at pasientene brukte mindre prednisolon enn pasienter som ikke fikk tocilizumab. SLV mener at effekten er godt dokumentert.

Helseøkonomi: I den økonomiske analysen sammenlignes tocilizumab i kombinasjon med prednisolon med prednisolon alene.

Roche har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for tocilizumab. Merkostnad for tocilizumab sammenliknet med prednisolon ved bruk av rabattert pris er:

██████ mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

I analysene fra Roche var kostnadseffektiviteten bedre. Dette henger sammen med at i SLVs analyse settes det lik sannsynlighet for nye oppbluss for begge metodene, mens Roche på sin side antar at effekten av behandling med tocilizumab vedvarer også etter pasientene har sluttet på behandling med tocilizumab, og at denne effekten varer livet ut.

SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk tocilizumab ved behandling av kjempecellearteritt vil være om lag ██████ millioner NOK per år i år fem.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Prisen er for høy, og en innføring av denne metoden/legemiddelet vil sannsynligvis øke de totale utgiftene som brukes på denne pasientgruppen. Vi anbefaler derfor at RoActemra® ikke tas i bruk til den prisen det har nå. Dersom prisen blir tilstrekkelig lav, kan det gjøres en ny vurdering. Her presenteres vurderingen i en matrise.

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

	Metode	Kommentar
	metoden?	
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	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?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	Kliniske eksperter og Roche mener det kan være aktuelt med dosering annenhver uke, men med økning i frekvens til hver uke hos pasienter med utilstrekkelig effekt. SLV mener det er problematisk å basere seg på en dosering som ikke er i samsvar med godkjent preparatomtale, siden denne ikke er inngående vurdert av EMA.

Tabell 1 Vurdering

Vedlegg og linker:

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

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.02.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	20.03.2017
Kontakt med produsent opprettet	08.02.2017
Dokumentasjon mottatt	14.07.2017
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	12.06.2017
Dato for klarert i Bestillerforum	13.07.2018
Dato mottatt i RHF-ene	02.08.2018
Dato for supplerende opplysninger	20.02.2018
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	90 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	333 dager

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

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 02. august 2018

Sak til beslutning: ID2017_023_Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 07.06.2018 med tittel «Tocilizumab (RoActemra) til behandling av kjempecellearteritt», ID2017_023.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 13.07.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

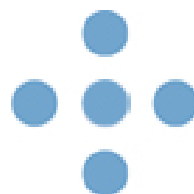
Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 093-2018 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

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14 og forvaltningslovens § 13. 1. ledd nr. 2 jf. off. loven § 13 1. ledd.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *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* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Iksekizumab (Taltz®)* innføres ikke nå til behandling av psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en eller flere DMARD behandlinger.
2. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudsprisen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *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

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

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

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler:

- Iksekizumab (Taltz®) skal ikke innføres nå til behandling av psoriasisartritt hos voksne pasienter som ikke har hatt adekvat respons på, eller er intolerante mot, en eller flere DMARD behandlinger.
- Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Resultatet av anbudsprisen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder.

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av iksekizumab (Taltz®) til behandling av psoriasisartritt. Statens Legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjonen som er innsendt av produsenten Lilly. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen.

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

Fra metodevurderingen

Psoriasisartritt: Psoriasisartritt (PsA) en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som forekommer hos pasienter med psoriasis. Det finnes flere undergrupper av psoriasisartritt.

En variant minner om revmatoid artritt, en annen variant frembyr symptomer og funn som ligner på ankyloserende spondyloartritt (AS, Bekhterevs sykdom). Psoriasisartritt klassifiseres alltid som spondyloartritt. PsA er karakterisert ved smerter, hevelse og nedsatt bevegelighet i angrepne ledd og senefester. Leddbetennelsen er ofte asymmetrisk i motsetning til ved revmatoid artritt. PsA er like vanlig hos kvinner som hos menn. Cirka 2% av befolkningen har psoriasis og ca. 5-10% av disse får PsA. Sykdommen starter oftest i alderen mellom 30 og 50 år. Metodevurderingen er avgrenset til å vurdere om iksekizumab har sammenlignbar effekt og sikkerhet med komparator (adalimumab), SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling med iksekizumab: Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av PsA. Behandlingen har fellestrekk med de retningslinjer som brukes ved revmatoid artritt og aksial spondyloartritt (AS, Bekhterevs sykdom). I tillegg refererer klinikere til Fagnotat om psoriasisartritt¹ hvor det er gitt anbefalinger for diagnostisering og behandling av PsA. Behandlingen av psoriasisartritt må være individuelt tilpasset, hvor det tas hensyn til både psoriasissykdommen og leddlidelsen. NSAID utgjør basisbehandlingen i den symptommodifiserende terapien. Blant sykdomsmodifiserende legemidler er det særlig aktuelt med sulfasalazin og metotreksat. Biologiske DMARD av typen TNF-blokkerende samt visse interlevkin-hemmere er aktuelle hos pasienter som har aktiv sykdom og som ikke har respondert på syntetiske DMARD. Lokale glukokortikoidinjeksjoner er også aktuelt ved lokale leddinflammasjoner.

Iksekizumab er et biologisk legemiddel blant annet til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler. Iksekizumab gis enten alene eller i kombinasjon med metotreksat. Iksekizumab er et IgG4 monoklonalt antistoff, det er en interleukinhemmer, IL-hemmer. Forhøyede konsentrasjoner av visse interleukiner er involvert i patogenesen av psoriasisartritt. Nøytralisering med iksekizumab hemmer sykdomsprosessen. Den generelle kliniske effekten ved behandling av psoriasisartritt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

De viktigste og mest rapporterte bivirkningene med iksekizumab er øvre luftveisinfeksjoner, reaksjoner på injeksjonsstedet, tineainfeksjon og herpes simplex.

Iksekizumab (Taltz®) gis som subkutan injeksjon hver fjerde uke.

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

Tilgjengelig dokumentasjon av effekt: Den generelle kliniske effekten ved behandling av psoriasisartritt er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse Sikkerhet og

¹ Madland TM. Fagnotat om psoriasisartritt, PsA. 2016.

effekt av iksekizumab ble vurdert i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte fase III-studier (SPIRIT-P 1 og SPIRIT-P2) hvor iksekizumab er sammenlignet med adalimumab og placebo. Iksekizumab har vist signifikant forbedring av målinger på sykdomsaktivitet sammenlignet med placebo og er sammenlignbar med adalimumab med hensyn på å redusere sykdomsaktivitet.

SLV mener det er dokumentert at iksekizumab ikke har dårligere effekt og sikkerhet enn adalimumab når det gjelder behandling av aktiv psoriasisartritt.

Helseøkonomi: SLV har ikke vurdert om behandling med Taltz® er kostnadseffektiv, kun om det har tilsvarende effekt og sikkerhet som adalimumab. Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

Sykehusinnkjøp HF har inngått LIS-avtale for behandling av psoriasisartritt. LIS-TNF/BIO spesialistgruppens anbefalinger for preparatvalg gis ut fra legemiddelkostnad de to første årene basert på mottatte tilbud for godkjente indikasjoner og anbefalte doseringer i legemidlets preparatomtale. I utgangspunktet skal det billigste legemiddelet i anbudet brukes. Ved spesielle forhold kan behandlende lege, som nevnt innledningsvis, velge å avvike fra den prioriterte rekkefølgen i anbudet.

Vi har fra Divisjon legemidler i Sykehusinnkjøp (LIS) mottatt en oversikt over behandlingskostnader som nå ligger inne i anbudet, inkl. tilbudspris for Taltz® (vedlegg 4).

Her fremkommer det at [REDACTED]. SLV vurderer at effekten og sikkerheten av iksekizumab er minst like god som komparator. Forholdet mellom kostnad og nytte er altså ikke sammenlignet med andre behandlingsalternativ.

Det er ikke dokumentert at eventuelle fordeler ved behandling med iksekizumab, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at Taltz® kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV, inkl. notat/innspill fra LIS, prioriteringsmeldingen og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Prisen er for høy, og en innføring av denne metoden/legemiddelet kan øke de totale utgiftene som brukes på denne pasientgruppen. Her presenteres vurderingen i en matrise.

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

	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?	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. Budsjettkonsekvenser vil være avhengig av i hvilken grad legemiddelet tas i bruk.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Budsjettkonsekvenser kan få betydning for prioriteringer mellom grupper. Det er ellers 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 anbefales vurdert.
12	Tilleggsinformasjon	Budsjettkonsekvensene vil være avhengig av at klinikerne følger anbefalingene i LIS-anbudet.

Tabell 1 Vurdering

Vedlegg og linker:

1. Følgerebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Notat fra Sykehusinnkjøp med behandlingskostnader u.off. iht forvaltningslovens  13 1.ledd, jf. off.loven   13 1. ledd.
4. Link til rapport:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017_084_Iksekizumab-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

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 02. august 2018

Sak til beslutning: ID2017_084_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

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 22.06.2018 med tittel «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», ID2017_084.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 05.07.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

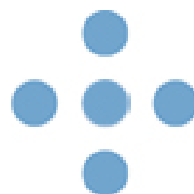
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.09.17
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.10.17
Kontakt med produsent opprettet	03.10.17
Dokumentasjon mottatt	20.03.18
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	03.05.18
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	01.06.18
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	05.07.18
Dato mottatt i RHF-ene	02.08.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	25.06.18 ¹
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 ²	94 dager

¹ Fra Divisjon legemidler i Sykehusinnkjøp (LIS)

² Total tid brukt hos utrederinstans - fra dokumentasjonsgrunnlaget er mottatt fra produsent til rapport sendes til sekretariatet for Bestillerforum RHF



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

**Sak 094-2018 Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med
aromatasehemmer til behandling av HR+/HER2-
lokalavansert/metastatisk brystkreft – ny vurdering**

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23.1 samt
forvaltningslovens § 13 1.ledd.*

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med
aromatasehemmer til behandling av HR+/HER2- lokalavansert/metastatisk brystkreft – 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,
biotilsvarende, overlevelsestall m.m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen
kunne vurderes på nytt.

Palbociklib (Ibrance®) kan innføres til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av
lokalavansert/metastatisk brystkreft.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med
aromatasehemmer til behandling av HR+/HER2- lokalavansert/metastatisk
brystkreft – ny vurdering*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Behandling med palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av HR+/HER2- lokalavansert/metastatisk brystkreft – ny vurdering

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

- Palbociklib (Ibrance®) kan nyttes til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft.

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

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i sak 73-2018 at palbociklib (Ibrance®) ikke skal innføres til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft¹. Prisen var for høy. I samme møtet ble det også besluttet at palbociklib (Ibrance®) ikke skal innføres til kombinasjonsbehandling med fulvestrant til behandling etter tidligere endokrin behandling. Det var ikke tilstrekkelig dokumentert at denne metodene kan være et behandlingsvalg til denne pasientgruppen.

De regionale helseforetakene har nå mottatt et nytt prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF. Notatet vurderer begge kombinasjonene.

1. palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med aromatasehemmer
2. palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant til behandling etter tidligere endokrin behandling

¹ Saken har også vært vurdert tidligere i Beslutningsforum, jf. sak 7-2018.

Her vurderes den første kombinasjonen (i kombinasjon med aromatasehemmer). Den siste indikasjonen blir ikke vurdert nå siden dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet ikke er endret.

Palbociklib (Ibrance®) er et legemiddel i kapselform til behandling av lokalavansert eller metastatisk brystkreft. Det kan bare brukes når kreftcellene er hormonreseptor (HR)-positive og HER2-negative. I følge SLV er det i Norge 350 pasienter per år som er aktuelle for behandling med palbociklib (Ibrance®) for metastatisk brystkreft, de aller fleste får da kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer. Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (PALOMA-2) som inkluderte kvinner med hormonreseptor-positiv, HER2-negativ lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, eller hos kvinner med metastatisk brystkreft som ikke tidligere hadde fått systemisk behandling for avansert sykdom. Palbociklib i kombinasjon med letrozol ble sammenlignet med placebo og letrozol. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var signifikant forbedret i palbociklib + letrozol armen. Median PFS for pasienter i palbociklib -armen var 24,8 måneder (95 % CI: 22,1, ikke estimerbar, og 14,5 måneder (95 % CI: 12,9, 17,1) for pasienter i placebo pluss letrozol armen. Det var ingen statistisk signifikant forskjell i total overlevelse (OS) mellom gruppene. OS-data er fortsatt umodne. Effekt og sikkerhet er antatt å være tilsvarende til dagens CDK4/6-hemmere behandling. Med den tidligere LIS-prisen var ikke palbociklib en kostnadseffektiv behandling sammenlignet Kisqali® (CDK4/6-hemmer) i kombinasjon med en aromatasehemmer. For nærmere beskrivelse av metoden og dokumentasjonsgrunnlaget vises det til [metodevurderingen](#) og sak 73-2018 ([link](#), se. s. 9).

Sykehusinnkjøp (LIS) har mottatt et pristilbud fra Pfizer 14.06.2018. De nye LIS-AUP-ene tilsvarer ca. [redacted] De nye prisene påvirker kun kostnadssiden, og Legemiddelverket har heller ikke beregnet ICER nå siden metodevurderingen er basert på en kostnadsminimerings analyse.

Pris sammenligning mellom Ibrance og Kisqali. Begge to i kombinasjon med aromatasehemmer:

Produkt	Pakning	LIS-AUP inkl mva
Ibrance 125 mg	21 stk	XXXXXXXXXX
Ibrance 100 mg	21 stk	XXXXXXXXXX
Ibrance 75 mg	21 stk	XXXXXXXXXX
Kisqali 200 mg	21 stk	XXXXXXXXXX
Kisqali 200 mg	42 stk	XXXXXXXXXX
Kisqali 200 mg	63 stk	XXXXXXXXXX

Tabell 1 kostnader per produkt: en dagsdose Ibrance er 1 tablett og en dagsdose Kisqali er 3 tabletter

Med det nye pristilbudet er Ibrance® [redacted] enn Kisqali®. Med tilbudte priser vil Ibrance® [redacted] (dersom man antar lignende effekt og sikkerhetsprofil mellom Ibrance® og Kisqali®). Forskjell i årskostnaden er [redacted], der Ibrance® [redacted] [redacted] metodene innføres. Det er slik at finansieringsansvar for Ibrance® ble overført til de regionale helseforetakene i mai 2017. Fra før fikk pasientene Ibrance® (første eller andre linje) via individuell refusjon, disse pasientene får fortsatt Ibrance®. Dersom Ibrance® nå anbefales å tas i bruk vil den nye prisen gjelde for pasientene som allerede står på Ibrance®. Vi har ikke salgsdata for Ibrance® som gjelder kun denne indikasjonen, men

vi vet at en innføring [REDACTED] for de pasientene som fortsatt står på Ibrance®.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV og prioriteringsmeldingen, metodevurderingen for ribosiklib (Kisqali®) og det siste oppdaterte notatet fra Sykehusinnkjøp.

[REDACTED]
[REDACTED] Palbociklib (Ibrance®) bør derfor nå kunne nyttes for denne pasientgruppen.

Vedlegg og linker:

1. Prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF.
2. Link til rapport: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Palbociklib%20-%20Hurtigmetodevurdering.pdf>
3. [Link](#) til sak 71-2018: <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Beslutningsforum%20for%20nye%20metoder%2011%20juni%202018%20Innkalling%20og%20saksdokumenter%20offentlig%20versjon.pdf>, se side 9.

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 23. august 2018

Unntatt offentligheten, ihht. Offloven § 23.1, jf. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

PALBOCIKLIB (IBRANCE) TIL BEHANDLING AV HR+/HER2- AVANSERT/METASTATISK BRYSTKREFT

Det vises til metodevurderinger fra Legemiddelverket for Palbociklib (Ibrance) til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft. Metodevurderingen er en kost-min vurdering som innebærer at legemidlene må ha lik eller lavere pris enn allerede innførte legemidler.

Vi viser til sak 073-2018 med beslutning:

1. Palbociklib (Ibrance®) innføres ikke nå til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft.
2. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud. Dersom prisen i et LISanbud blir lik eller lavere dagens pris for ribosiklib (Kisqali®) kan Palbociklib (Ibrance®) innføres til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft

Sykehusinnkjøp (LIS) har mottatt et nytt pristilbud fra Pfizer 14.06.2018.

De nye LIS-AUPene tilsvarer ca [REDACTED] rabatt. Metodevurderingen er basert på en kostnadsminimeringsanalyse, der kun kostnadene ved alternativene belyses da effekt- og sikkerhetsprofil for alternativene er tilstrekkelig like. Det er derfor ikke etablert ICER.

Del 1; metastatisk brystkreft i kombinasjon med aromatasehemmer: Prissammenligning mellom Ibrance og Kisqali, per 28 dagers syklus.

Legemiddelverket mener at CDK4/6-hemmeren palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling ved metastatisk brystkreft kan inngå i LIS-anbudet på samme vilkår som andre CDK4/6-hemmende legemidler, eksempelvis ribosiklib (Kisqali).

Begge legemidlene gis i kombinasjon med aromatasehemmer. Kostnadene for aromatasehemmer er like i begge alternativene og er ikke tatt med.

Produkt	LIS-AUP inkl mva
Ibrance	[REDACTED]
Kisqali	[REDACTED]

Med tilbudte priser vil [REDACTED]

Budsjettkonsekvensene vil være [redacted] og vil kunne erstatte hverandre i bruk.

Del 2: Prissammenligning mellom Ibrance og Afinitor ved metastatisk brystkreft hos kvinner som har fått endokrin behandling

Med foreliggende dokumentasjon godtar ikke Legemiddelverket en kostnadsminimeringstilnærming. Legemiddelverket mener, med foreliggende dokumentasjon, at palbociklib (Ibrance) i kombinasjon med fulvestrant [redacted] sammenlignet med everolimus (Afinitor) i kombinasjon med eksemestan.

Ibrance benyttes i kombinasjon med fulvestrant og Afinitor benyttes i kombinasjon med eksemetan, disse kostnadene er ikke hensyntatt.

Legemiddelverket har ikke dokumentasjonsgrunnlag til å anta effektivitet mellom Afinitor i kombinasjon med eksemestan og Ibrance i kombinasjon med fulvestrant, men det vises likevel en oppstilling av kostnadene ved behandlingen.

Produkt	LIS-AUP inkl mva
Ibrance	[redacted]
Afinitor 2,5 mg, 5 mg, 10 mg	[redacted]

Fordi Afinitor har ulik pris per mg, mens Ibrance har lik pris uavhengig av dosering, [redacted]

[redacted]. Standarddosen for Afinitor er 10 mg.

[redacted]

Det finnes ikke data for hvor mange brystkreftpasienter som står på 5, 7,5 eller 10 mg, men salgsdata tyder på at flest pasienter (66%) bruker 10 mg.

[redacted]

Samlet budsjettkonsekvens for eksisterende pasienter på Ibrance.

Salg Ibrance 2016 NOK 22,6 millioner kroner (86 brukere)

Salg Ibrance 2017 NOK 117,7 millioner kroner (441 brukere)

Salg Ibrance Jan.-apr. 2018 NOK 51,7 millioner kroner (antall brukere er ikke tilgjengelig)

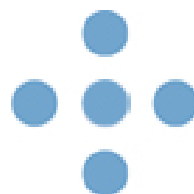
Dersom man antar at antall pasienter vil være omtrent lik fra den i 2017 vil salget med de nye priser bli på [redacted] millioner kroner istedenfor over 117 millioner kroner. Basert på salgstall for 1. kvartal 2018 vil innsparingen i 2018 være [redacted] mill. kroner for pasienter som allerede står på Ibrance.

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), 23. august 2018

Asbjørn Mack (e.f.)
Forhandlingsleder

Anne Marte Ringerud
Rådgiver

Iselin Dahlen Syversen
Rådgiver



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 095-2018 Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) til behandling av hemofili A – ny vurdering

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 15. 2 ledd

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *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, overlevelsestall 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. Det forutsettes at alfa pegol (Adynovi®) kun benyttes når de mindre kostbare legemidlene ikke kan nyttes til behandling av hemofili A.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

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

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

Til: Adm. dir. Stig A. Slørdahl

Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu

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.

Det forutsettes at alfa pegol (Adynovi®) kun benyttes når de mindre kostbare legemidlene ikke kan nyttes til behandling av hemofili A.

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

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i sak 49-2018 (23.04.2018) følgende:

«Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) innføres ikke nå til behandling av hemofili A. Legemiddelet kan imidlertid inngå i fremtidige LIS-anbud for konvensjonelle faktor VIII-konsentrater. Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®) kan innføres som førstevalg dersom dette er det rimeligste legemiddelet av faktor VIII-konsentratene. Resultatet av anbudsprosessen skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder, når denne er gjennomført.»

Anbudsprisen var for høy. De regionale helseforetakene har nå mottatt 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 content]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Å følge rangering i anbud har betydelige budsjettkonsekvenser, dette gjelder spesielt for blodkoagulasjonsfaktorer. I rangeringen er korttidsvirkende og langtidsvirkende samlet. Korttidsvirkende og langtidsvirkende faktor VIII konsentrat skal være likeverdige med tanke på blødningstendens. 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. Gjeldende årskostnad for Elocta® er nå [REDACTED] kroner.

For nærmere beskrivelse av metoden og dokumentasjonsgrunnlaget for alfa pegol (Adynovi®) vises det til [metodevurderingen](#) og sak 49-2018 ([link](#), se. s. 32).

Vurdering fra fagdirektørene

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

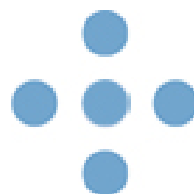
Noen pasienter nytter langtidsvirkende faktor VIII konsentrat. Langtidsvirkende faktor VIII konsentrat gir et mer stabilt nivå av faktor VIII i blodet. Da vil en innføring av Adynovi® gi behandlerne et alternativ som i noen tilfeller er nødvendig.

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 Besluttet innført i sak 40-2016 (22.08.2016)

1. Oppdatert notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), unntatt off. jf. off.loven § 15.2
2. Link til rapport:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_090_Rapport.pdf
3. [Link](#) til sak 49-2018: se side 33.



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 096-2018 Mepolizumab (Nucala®) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23.1.
Forvaltningslovens § 13 1.ledd.*

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Mepolizumab (Nucala®) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Mepolizumab (Nucala®)* kan kun nyttes til behandling av alvorlig eosinofil astma fram til det gjennomføres et anbud. Følgende kriterier, som er i samsvar med råd fra kliniske eksperter, skal da nyttes:

- a) Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 400 celler per mikroliter.
- b) Minimum to astmaforverrelser innenfor foregående år som krevde bruk av orale kortikosteroider i tre dager eller mer. Alternativt kun en forverrelse, men denne må da være med innleggelse i sykehus.
- c) Adekvat vedlikeholds-/grunnbehandling i forhold til de norske behandlingsretningslinjene. Pasientene skal behandles etter GINA klassene 4 eller 5 og da fremdeles ikke være kontrollerbar.
- d) God etterlevelse og inhalasjonsteknikk i grunnbehandling som en forutsetning.

I tillegg må det gis følgende føringer for oppfølging:

- e) Pasientene må være vurdert av spesialist i lungesykdommer.
- f) Evaluering av effekt og eventuelt fortsettelse eller avbrudd i behandlingen skal foretas halvårlig.

2. Beslutningsforum for nye metoder vil gjøre en ny vurdering for mepolizumab og tilsvarende legemidler når anbud er gjennomført¹.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Mepolizumab (Nucala®) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne*

¹ Planlagt om et halvt års tid.

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Mepolizumab (Nucala®) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma hos voksne

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

Mepolizumab (Nucala®) kan kun nyttes til behandling av alvorlig eosinofil astma fram til det gjennomføres et anbud. Følgende kriterier skal da nyttes, disse er i samsvar med råd fra kliniske eksperter:

- Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 400 celler per mikroliter.
- Minimum to astmaforverrelser innenfor foregående år som krevde bruk av orale kortikosteroider i tre dager eller mer. Alternativt kun en forverrelse, men denne må da være med innleggelse i sykehus.
- Adekvat vedlikeholds-/grunnbehandling i forhold til de norske behandlingsretningslinjene. Pasientene skal behandles etter GINA klassene 4 eller 5 og da fremdeles ikke være kontrollerbar.
- God etterlevelse og inhalasjonsteknikk i grunnbehandling som en forutsetning.

I tillegg må det gis følgende føringer for oppfølging:

- Pasientene må være vurdert av spesialist i lungesykdommer.
- Evaluering av effekt og eventuelt fortsettelse eller avbrudd i behandlingen skal foretas halvårlig.

Beslutningsforum vil gjøre en ny vurdering for mepolizumab og tilsvarende legemidler når anbud er gjennomført¹.

¹ Planlagt om et halvt års tid.

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av mepolizumab (Nucala®) til behandling av alvorlig eosinofil astma. SLV har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten GlaxoSmithKline (GSK). Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen (det er gitt ny pris).

Det er tilsammen tre anti-IL-5 legemiddel som nå kan nyttes til eosinofil astma: reslizumab (Cinqaero®), benralizumab (Fasenra®) og mepolizumab (Nucala®). Status for bruk av disse legemidlene er nå:

- Tidligere har Beslutningsforum i sak 11-2018 besluttet at, reslizumab (Cinqaero®), kan nyttes fram til det gjennomføres et anbud. For bruk skal de samme kriteriene som her er foreslått nyttes.
- Benralizumab (Fasenra®) er nå til vurdering i Beslutningsforum. Dette legemiddelet er ikke tatt i bruk. Anbud vil etter planen være gjeldende om ca. ½ år.
- Mepolizumab (Nucala®) er nå til vurdering, men er tatt i bruk da det var tilgjengelig på individuell stønad i 2017.
- Fra og med 1. januar 2018 ble finansieringsansvaret for legemidler til behandling av HIV, Hepatitt B og C, mastocytose og alvorlig astma overført til de regionale helseforetakene (RHF). Det er bestemt at pasienter som behandles med legemidlene på overføringstidspunktet fortsatt skal få denne behandlingen så lenge det er et medisinsk behov. I påvente av nødvendige avklaringsprosesser i Nye Metoder og beslutninger i Beslutningsforum for nye metoder, skal den gjeldende forskrivningspraksisen² for de overførte legemidlene videreføres inntil videre. Dette gjaldt da Nucala®. Men i sak 12-2018 ble det besluttet at Nucala® ikke skulle nyttes til nye pasienter siden det var mer kostbart enn Cinqaero®, jf. sak 12-2018.

GSK har nå tilbudt ny pris for Nucala®.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen:

Astma er en heterogen sykdom, vanligvis karakterisert ved en kronisk inflammasjon i luftveiene. Astma forekommer hos ca. 20 % av barn og unge i Norge, og hos ca. 8 % av alle voksne. Det er kun et fåtall av disse som har alvorlig eosinofil type og vil være aktuelle for behandling med mepolizumab. Pasienter som er rammet av alvorlig eosinofil astma kjennetegnes ifølge norske klinikere av at de ikke opplever kontroll over sin sykdom til tross

² Denne ordningen har vært praktisert ved overføring av finansieringsansvaret, og er ikke en særskilt ordning for disse legemidlene.

for høydosebehandling med inhalerte kortikosteroider og langtidsvirkende β -agonist i kombinasjon. De aktuelle pasientene vil ha et forhøyet innhold av eosinofile celler i blod og nedsatte lungefunksjonstester, og opplever hyppige forverrelser i sin sykdom; > 2 eksaserbasjoner³ årlig, selv om de har korrekt inhalasjonsteknikk og god etterlevelse av sin grunn-/vedlikeholdsbehandling. Hos flere av pasientene vil det være behov for kurer, eller kontinuerlig vedlikeholdsbehandling med perorale glukokortikoider. Det er store individuelle variasjoner i hvordan sykdommen manifesterer seg, og hvordan pasienter takler den. For mange pasienter vil astma med alvorlige eksaserbasjoner medføre betydelig redusert livskvalitet. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 6-8 QALY. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med IL-5-hemmere, og anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer fra 500 – 2000. Vi vil senere i dette notatet komme tilbake til en mer avgrenset gruppe som i første omgang kan få denne behandlingen.

Om metoden:

Mepolizumab er indisert som tilleggsbehandling hos voksne pasienter med alvorlig refraktær eosinofil astma. Det er et humanisert monoklonalt antistoff som kan bidra til redusert luftveisinflammasjon og remodelering av lungevev. Medikamentet gis subkutan og hører til en legemiddelgruppe kalt IL-5 hemmere. De hyppigst forekommende bivirkningene er hodepine, infeksjoner (nedre luftveisinfeksjon, urinveisinfeksjon, faryngitt), nesetetthet, eksem, smerter i øvre del av magen, rygg smerter, overfølsomhetsreaksjoner, samt lokale reaksjoner på injeksjonsstedet og feber. Astmabehandling i Norge følger i hovedsak internasjonale retningslinjer beskrevet av Global Initiative for Asthma. Astmalegemidlene administreres i fem trinn, hvor trinn 1 tilsvarer behandling mot mild astma og trinn 5 tilsvarer behandling mot vedvarende, alvorlig astma. Ifølge norske klinikere vil mepolizumab være aktuell som tilleggsbehandling for pasienter som befinner seg på trinn 5, eller ikke er kontrollerbar på trinn 4, som et alternativ til systemiske kortikosteroider (prednison og prednisolon) eller annen interleukinhemmer. Det synes ikke å være noen klar konsensus for hvordan eosinofil astma defineres, men pasientgruppen er ikke godt kontrollert til tross for behandling med tilgjengelige astmalegemidler, også i økte doser. SLV vurderte at den mest aktuelle komparator for denne metodevurderingen var standardbehandling og annen IL-5 behandling. I kostnadsminimeringsanalysen som SLV utførte, ble mepolizumab sammenlignet med benralizumab og reslizumab basert på relativ effekt fra indirekte sammenligninger.

Mepolizumab (Nucala®) administreres subkutan (sprøyte) av helsepersonell (må rekonstitueres/tilberedes før bruk).

Dokumentasjon og effekt:

³ Oppbluss av symptom(er)

Dokumentasjonen for effekt og sikkerhet ved bruk av mepolizumab er hentet fra tre randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier. Behandlingen med mepolizumab ble gitt i tillegg til annen relevant astmabehandling som allerede var igangsatt forut for deltakelse i studien. Dette er i tråd med anbefalingene i preparatomtalen. På bakgrunn av resultater fra de kliniske studiene, er den anbefalte doseringen for mepolizumab 100 mg administrert subkutant én gang hver fjerde uke.

Behandlingen i studiene ble gitt over 52 uker, 32 uker og 24 uker. I klinisk praksis forventes det at behandlingen vil fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel, eller at behandlingen stoppes på grunn av bivirkninger.

Utfallsmål var eksaserbasjoner (frekvens), lungefunksjon (målt med FEV₁), eosinofiltall i perifert blod, selvrappotering av astmasymptomer og livskvalitet. SLV mener at den kliniske nytten av legemiddelet er dokumentert.

Det finnes ikke randomiserte kontrollerte kliniske studier som direkte sammenligner effekten av de tre anti-IL-5-legemidlene. For samtlige av de tre legemidlene er det gjort kontrollerte studier mot standard astmabehandling. I tillegg har firmaene selv gjort indirekte sammenligninger mellom anti-IL-5-legemidlene. SLV har vurdert flere indirekte sammenligninger og gjort egne litteratursøk.

De tre anti-IL-5 legemidlene har i kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn placebo på reduksjon i eksaserbasjoner og steroidbruk hos pasienter med eosinofil astma. Resultater fra indirekte sammenligninger har ikke vist at mepolizumab, benralizumab og reslizumab har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet.

GSK har i et vedlagt notat argumentert for at Nucala® blir kostnadseffektiv dersom pasientpopulasjonen snevres inn; alvorlighet og effekt av behandlingen stiger, og behovet for prisreduksjon reduseres. Det er ikke dokumentasjonsgrunnlag for å konkludere slik om kostnadseffektivitet, men den subgruppen, med mer alvorlige symptom, vil sannsynligvis ha et rimeligere forhold mellom merkostnad og mernytte.

Helseøkonomi:

SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av Nucala® står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Nucala® som tillegg til standard astmabehandling (SoC) er sammenliknet med SoC alene i en kostnad-per-QALY-analyse. I firmaets hovedanalyse er merkostnad for Nucala + SoC sammenliknet med SoC alene, med dagens legemiddelpriser (maks AUP): Merkostnad for mepolizumab sammenliknet med SoC ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er 896 512 NOK per vunnet QALY.

De nye LIS-AUP-ene tilsvarer ca. [REDAKERT] på AUP (inkl. mva). De nye prisene påvirker kun kostnadssiden. Nytteten er uforandret. SLV skriver at med pristilbudet vil målet for kostnadseffektivitet (IKER) sannsynligvis ligge over det som vanligvis anses som en

kostnadseffektiv behandling for totalpopulasjonen. SLV har utført en kostnadsanalyse med de nye prisene, og kommet fram til følgende:

Gjennomsnittlig legemiddelkostnad for de første to årene med behandling med Nucala® går ned fra NOK [redacted] mva.

SLV har gjort en kostnadsminimeringsanalyse for benralizumab (Fasenra®), mepolizumab (Nucala®) og reslizumab (Cinqaero®). Denne analysen tar hensyn til forskjellene mellom legemidlene når det gjelder legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, transportkostnader, og kostnader for pasientens tidsbruk. Med LIS-priser som er tilbudt i dag er Cinqaero® rimeligst for pasienter [redacted] har vi dette prisforholdet når alle årskostnader⁴ er inkludert:

[redacted] Differanse Nucala® vs. Fasenra® : [redacted]

[redacted] Differanse Nucala® vs. Cinqaero® : [redacted]

Nucala® er rimeligere enn de to andre il-5 hemmerne. Det er usikkerhet knyttet til budsjettberegningene. Særlig gjelder dette hvor stor pasientgruppen faktisk vil bli, og prisutviklingen for markedet. Anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer fra 500 – 2000. Legemiddelverket har derfor regnet på ulike scenarier. Dersom det totale pasientantallet blir 500 blir legemiddelutgiftene omtrent [redacted] NOK i år fem. Tilsvarende tall for 1 000 og 2 000 pasienter vil være på [redacted] NOK.

Datagrunnlaget i rapporten gir ikke mulighet for å skille ut de aller dårligste pasientene og se på dem isolert, jf. sak 11-2018 som åpner for bruk av reslizumab (Cinqaero®) på visse vilkår. Dersom dette hadde vært mulig ville alvorligheten antagelig vært høyere og forholdet mellom merkostnaden og mernytten ville vært bedre. Dersom il-5 hemmere gis til flere pasienter enn antatt, også de som er mindre alvorlig rammet, vil både resultatet av analysen (kostnadseffektivitet - IKER) og budsjettvirkningene øke. De kliniske ekspertene SLV har brukt har kommet med innspill til kriterier som kan begrense bruken av IL-5 hemmer behandling til den pasientpopulasjonen som er særskilt hardt rammet (disse er listet opp i vår anbefaling). Det kan være hensiktsmessig å begrense bruken av IL-5 hemmer til den pasientgruppen som er alvorligst rammet av eosinofil astma, ettersom behandling av totalpopulasjonen med reslizumab (Cinqaero®) til dagens legemiddelpris ikke er kostnadseffektiv. Det er imidlertid usikkert i hvilken grad pasientkarakteristikkene som er definerte av norske klinikere gir en tydelig avgrensning fra den populasjonen som allerede er modellert i rapporten, og i hvilken grad det er mulig å gjennomføre en slik avgrensning i praksis.

Samfunnsmessige besparelser i form av redusert sykefravær er ikke vurdert her, jf. føringer gitt i prioriteringsmeldingen.

⁴ Legemiddelkostnad, administrasjonskostnad, reisekostnad, tidskostnad pasient

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kostnadseffektiviteten er for dårlig når alvorligheten tas i betraktning, for hele populasjonen. Både alvorlighet og kostnadseffektiviteten ville bli påvirket dersom vi skal gi en anbefaling i tråd med de kriteriene som ble nyttet i sak 11-2018 (Cinquaero®). Det er ønskelig å kunne tilby noen pasienter med alvorlig astma annen behandling enn orale steroider da dette er forbundet med betydelige bivirkninger ved langtidsbruk. Mepolizumab (Nucala®) er allerede tatt i bruk (i underkant av 200 pasienter på individuell refusjon ved utgangen av 2017⁵). Mepolizumab (Nucala®) kan fremdeles skrives ut på sykehusene og av avtalespesialister i lungemedisin til de som fikk legemiddelet da finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene. Dette er en spesiell situasjon, og vi har nå mulighet for å iverksette tiltak for å få prisreduksjon.

Norske klinkere har uttrykt bekymring for at behandling med IL-5 hemmer ikke skal være en mulighet i den norske helsetjenesten, spesielt for de pasientene som er svært alvorlig rammet av sykdommen. Videre bemerker klinikerne som legemiddelverket har konsultert, at det er lite annen tilleggsmedisin/annen behandling som har effekt for gruppen med alvorlig, eosinofil astma. Det er per i dag ikke mulig å fremskaffe mer effektdata/ mer vurderingsgrunnlag for denne aktuelle subgruppen. Siden mepolizumab (Nucala®) er tatt i bruk i noen grad og Cinquaero® midlertidig nyttes på visse vilkår, [REDACTED]

Tatt i betraktning den dokumentasjonen vi har per i dag og dagens bruk av IL-5 hemmere, gjør at vi anbefaler at mepolizumab (Nucala®) nå kan nyttes til behandling av alvorlig eosinofil astma fram til det er gjennomført anbud og at det kun nyttes til en avgrenset gruppe pasienter, med de nevnte kriteriene som de kliniske ekspertene ga innspill til:

- Minst én måling der antall eosinofile celler i blod er ≥ 400 celler per mikroliter.
- Minimum to astmaforverrelser innenfor foregående år som krevde bruk av orale kortikosteroider i tre dager eller mer. Alternativt kun en forverrelse, men denne må da være med innleggelse i sykehus.
- Adekvat vedlikeholds-/grunnbehandling i forhold til de norske behandlingsretningslinjene. Pasientene skal behandles etter GINA klassene 4 eller 5 og da fremdeles ikke være kontrollerbar.
- God etterlevelse og inhalasjonsteknikk i grunnbehandling som en forutsetning.

I tillegg må det gis følgende føringer for oppfølging:

- Pasientene må være vurdert av spesialist i lungesykdommer.

⁵ SLV venter på dokumentasjon, denne vil sannsynligvis komme februar 2018.

- Evaluering av effekt og eventuelt fortsettelse eller avbrudd i behandlingen skal foretas halvårlig.

Nedenfor presenteres vurderingen i en matrise:

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Nei, jf. vurderingen lengre framme i notatet.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Ja. Det er per i dag tre IL-5 hemmere, jf. vurderingen lengre framme i notatet.
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?	Budsjettkonsekvensen blir stor dersom hele populasjonen kan få legemiddelet .
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	Ja.

	Metode	Kommentar
	metoden?	
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?	Mepolizumab (Nucala®) bør kunne nyttes til behandling av alvorlig eosinofil astma fram til det er gjennomført anbud, det bør kun nyttes til en avgrenset gruppe pasienter, jf. kriteriene som er listet opp.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Ikke aktuelt.
12	Tilleggsinformasjon	Salgsutviklingen bør følges fram til anbud gjennomføres.

Vedlegg og linker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Link til kommentarer fra legemiddelfirma:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Mepolizumab_Nucala%20-%20Kommentarer%20fra%20GSK.pdf
4. Prisnotat fra legemiddelverket – sladdet versjon.
5. Link til rapport:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Mepolizumab_Nucala%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

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 09. august 2018

Sak til beslutning: ID2016_089_Mepolizumab (Nucala) som tilleggshandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 03.07.2018 med tittel «Mepolizumab (Nucala) som tilleggshandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma», ID2016_089. Vedlagt er også kommentarer fra firma og notat vedrørende oppdatert pris datert 03.07.2018.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 09.08.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Ellen Nilsen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	07.11.16
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	12.12.16 22.05.17 23.10.17
Kontakt med produsent opprettet	11.10.16
Dokumentasjon mottatt	07.02.18
Start metodevurdering	07.02.18
Fageksperter kontaktet første gang	19.02.18
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	19.02.18
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	03.07.18
Dato for klarert i Bestillerforum	09.08.18
Dato mottatt i RHF-ene	09.08.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	03.07.18
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	146 dager

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

Kommentarer fra GSK på SLVs metoderapport for Nucala

Nedenfor følger GSKs kommentarer til SLV utkast til metoderapport for Nucala. Vi synes i utgangspunktet det er en gjennomarbeidet og ryddig rapport. Overordnet mener vi sammenhengen mellom pasientpopulasjon på den ene siden og alvorlighetsberegning, kostnadseffektivitet og refusjonsverdig pris på den andre siden burde ha kommet tydeligere frem.

Ad pasientpopulasjon vs. beregning av alvorlighet, kostnadseffektivitet og refusjonsverdig pris

I oppsummering og konklusjon står følgende:

«Inntil prisene eventuelt blir tilstrekkelig redusert er det mulig med begrensninger i klinisk bruk slik at forskrivningen begrenses til den delen av pasientpopulasjonen som er mest alvorlig rammet.»

I omtalen av innsendt dokumentasjon og analyse forholder Legemiddelverket seg først og fremst til ITT-populasjonen i MENSA. Til dagens pris og sykdomsalvorlighet for denne populasjonen fremstår Nucala som lite kostnadseffektivt.

Nucalas kostnadseffektivitetsratio og antall tapte gode leveår ved sykdommen avhenger vesentlig av hvilken populasjon som vurderes og dermed kostnadseffektiviteten. Den invigde leser kan få inntrykk av dette i tabell 21 – Sensitivitetsanalyser. Legemiddelverket kommenterer imidlertid lite om disse sammenhengene i denne rapporten.

Pris ikke er det eneste virkemiddelet for å oppnå kostnadseffektiv bruk av Nucala. Hvis pasientpopulasjonen snevres inn slik som foreslått over, stiger både alvorlighet og effekt av behandlingen, og behovet for prisreduksjon reduseres. Pasientpopulasjonen kan også snevres inn slik at dagens pris er kostnadseffektiv. Vurderinger av kostnadseffektivitet og refusjonsverdig pris for innsnevret populasjon kan derfor ikke ta utgangspunkt i den prisen som viser kostnadseffektivitet for ITT-populasjonen.

Dersom Nucala prises iht. ITT og brukes slik anbefalt vil ikke lenger prisen reflektere den behandlingsmessige verdien. **GSK mener dette burde blitt tydeligere kommunisert i Nucala-rapporten.**

Ad. forskrivere

Legemiddelverket antar at 50 % prosent av forskrivningen vil skje i hhv sykehus og hos private spesialister. Dersom dagens forskrivningsmønster sier noe om fremtidig forskrivning sitter vi igjen med annet inntrykk: Ca. 70 % av forskrivningen gjøres per i dag av private avtalespesialister. Det er heller unntaksvis at forskrivningen skjer på sykehus, da fokus her er lungekreft og kols.

Forøvrig har Ishavsklinikken i Tromsø minst like mange Nucalapasienter som Universitetssykehuset i Tromsø.

Ad. omtale av komparator

GSK mener at det på tidspunkt for innsendelse, verken var andre IL-5-hemmere i bruk eller rimelig å anse disse, evt utover Nucala, som standardbehandling. GSK mener også det er urimelig å forvente at det finnes direkte sammenlignende studier mellom disse på nåværende tidspunkt.

Ad. relativ effekt

Av grunnen over sammenlignet GSK Nucala med SoC i innsendt analyse. GSK mener imidlertid det er mye som tyder på at Nucala har bedre eksaserbasjonsreducerende effekt enn både reslizumab og benralizumab for sammenlignbare populasjoner.

I tabellen nedenfor presenterer vi resultatene fra MENSA for mepolizumab og data fra SPC for henholdsvis benralizumab og reslizumab for tilsvarende eosinofilnivåer. Mepolizumab har vesentlig større reduksjon i eksaserbasjonsrate enn de to andre virkestoffene for populasjoner med tilsvarende eosinofilnivåer.

	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab
Administration Mode	SC (reconstitution)	SC (pre-filled syringe)	I.V.
Administration Frequency	4 weekly	4 weekly for first 3 doses and then 8-weekly	4 weekly
Administration Location	Clinic	Clinic	Clinic
Efficacy (Exacerbations)	61% MENSA [≥ 300 eos] ¹ 68% MENSA [≥ 400 eos] ¹	[≥ 300 eos]; Studie 1 ² : 45% reduksjon Studie 2 ² : Ingen reduksjon	54% Two P3 trials ³ [≥ 400 eos]

1. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Lancet Respir Med. 2016;4(7):549-556 2. SPC Fasenra 3. SPC Cinquaero

Vi viser også til [EPAR for Fasenra](#) hvor EMA konkluderer i kapittel «3.7.2 Benefits and risks» med at benralizumab har moderat effekt på eksaserbasjonsrate sammenlignet med mepolizumab og reslizumab:

3.7.2. Balance of benefits and risks:

“Despite its dramatic effect on blood eosinophils benralizumab has demonstrated a modest effect on the frequency of exacerbations as reflected in relative terms by a ~40% reduction in the annual exacerbation rate and in absolute terms by a difference of about 0.5/year from 1.14 to 0.66/year. It is noteworthy that in similar patient populations, the two other anti-IL-5 agents (mepolizumab and reslizumab) achieved reductions in asthma exacerbations rates greater than 50% from a level of ~1.80/year.”

Ad. beregning av pasientpopulasjon og budsjettkonsekvenser

Vi slutter oss til at pasientantallet er svært usikkert. Det er likevel noen holdepunkter vi mener kunne fremkommet tydeligere av rapporten til hjelp for beslutningstagere i valg av det mest sannsynlige scenariet:

Nucala var relativt fritt tilgjengelig uten andre kriterier enn det som fulgte av individuell refusjon frem til 31.12.2017. Fra reseptregisteret fremgår det at det var 197 pasienter som prøvde Nucala minst 1 gang. I gjennomsnitt fikk pasientene ca. 2 av 3 doser i løpet av 2017.

Vi mener de mest åpenbare pasientene for behandling allerede er tatt ut av markedet. At det skal finnes mer enn ca. 800 «åpenbare» kandidater på toppen av dagens ca. 200 (dvs. 1000 til sammen) som tilfredsstillte anbefalte kriterier, virker usannsynlig gitt forskrivningsmulighetene som var på individuell refusjon. Jo mer alvorlig populasjon som gis tilgang, desto færre pasienter omfattes.

I tillegg; dersom sykehusene i større grad skal overta oppfølgingen av disse pasientene, slik rapporten antyder, vil det også være praktiske hindringer knyttet til å gi alle pasienter «in scope» behandling.

Ved beregning av budsjettkonsekvenser kan det forøvrig se ut som det er tatt utgangspunkt i at estimerte pasienter per år er helårspasienter. I den grad dette er produkter som fortsatt er i vekst om 5 år overdriver budsjettanslagene, da det er forskjell på antall pasienter ved årets slutt og antall pasienter som får helårsbehandling.

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

ID2016_089: «Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma»

Ny LIS-pris for Nucala (mepolizumab):

Legemiddelverket har mottatt et pristilbud fra GlaxoSmithKline overlevert via Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) 02.07.2018. Tilbudet består av følgende:

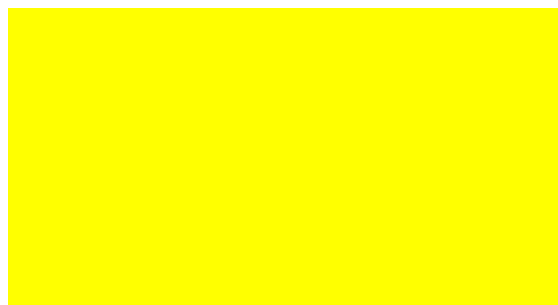
Produkt	Varenr.	Pakning	LIS-AUP	LIS-AUP - mva
Nucala		Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning Styrke: 100 mg per hetteglass	xxxxxxx	xxxxxxx

De nye LIS-AUPene tilsvarer ca. xxxxx rabatt på AUP (inkl. mva). De nye prisene påvirker kun kostnadssiden. Nyttene er uforandret.

Legemiddelverket har utført en ny kostnadsanalyse med de nye prisene, og kommet fram til følgende:

Gjennomsnittlig legemiddelkostnad for de første to årene med behandling med Nucala går ned fra xxxxxxxxxxx til xxxxxxxxxxx eks mva.

Totalkostnader gjennomsnittlig to første år med ny pris eks MVA:



Kostnadseffektivitet:

Det er nå utført metodevurdering og prisforhandling for alle tre IL-5-hemmerne og alle tre legemidlene har innlevert pristilbud via LIS. I disse pristilbudene kommer mepolizumab rimeligst ut. Likevel vil disse legemidlene, med et absolutt prognosetap på mellom 6-8 QALYs, sannsynligvis ha en IKER som ligger over det Legemiddelverket vanligvis anser som en kostnadseffektiv behandling, gitt de helsegevinstene legemidlet tilfører sammenstilt med den økte ressursbruken som legemidlet er forbundet med. Det vil si at de vilkårene for bruk som ble satt for å begrense bruken av anti IL-5 behandling frem til anbud kunne gjennomføres, i beslutningen vedrørende Cinquaero (ID2016-055), fremdeles bør være gjeldende.

Budsjett:

Det er usikkerhet knyttet til budsjettberegningene. Særlig gjelder dette hvor stor pasientgruppen faktisk vil bli, og prisutviklingen for markedet. Anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer fra 500 – 2000. Legemiddelverket har derfor regnet på ulike scenarier.

Dersom det blir omtrent 500 pasienter så vil salget med maks AUP (inkl. mva) med nye LIS priser være omtrent xx millioner NOK i år fem. Tilsvarende tall for 1 000 og 2 000 pasienter vil være på hhv. xx og xxx millioner NOK.

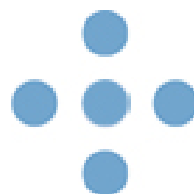
Basert på data og antagelser, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med IL-5-hemmere vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom xx-xxx millioner NOK (maks LIS AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret for hhv. laveste og høyeste anslag på antall pasienter.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 03/07-2018

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Saksbehandlere
Anette Grøvan
Fredrik Holmboe
Elin Bjørnhaug



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 097-2018 Benralizumab (Fasenra®) til behandling av alvorlig eosinofil astma

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23.1 og forvaltningslovens § 13 1. ledd

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Benralizumab (Fasenra®)* til behandling av alvorlig eosinofil astma til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Benralizumab (Fasenra®) innføres ikke til behandling av alvorlig eosinofil astma.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Benralizumab (Fasenra®)* til behandling av alvorlig eosinofil astma

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Benralizumab (Fasenra®) til behandling av alvorlig eosinofil astma

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler at Beslutningsforum beslutter følgende:

Benralizumab (Fasenra®) skal ikke innføres til behandling av alvorlig eosinofil astma.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt. Dette gjelder også ved ny og lavere pris ved kommende anbud.

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en hurtig metodevurdering av benralizumab (Fasenra®) til behandling av alvorlig eosinofil astma. SLV har vurdert dokumentasjon som er innsendt av produsenten AstraZeneca. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen (det er gitt ny pris).

Det er tilsammen tre anti-IL-5 legemiddel som nå kan nyttes til eosinofil astma: reslizumab (Cinqaero®), benralizumab (Fasenra®) og mepolizumab (Nucala®). Status for bruk av disse legemidlene er nå:

- Tidligere har Beslutningsforum i sak 11-2018 besluttet at reslizumab (Cinqaero®), kan nyttes på visse vilkår/kriterier fram til det gjennomføres et anbud.
- Benralizumab (Fasenra®) er her til vurdering i Beslutningsforum. Dette legemiddelet er ikke tatt i bruk. Anbud vil etter planen være gjeldende om ca ½ år.
- Mepolizumab (Nucala®) er til vurdering i Beslutningsforum parallelt med benralizumab (Fasenra®). Imidlertid er dette legemiddelet blitt tatt i bruk finansiert via individuell stønad. Fra og med 1. januar 2018 ble finansieringsansvaret for legemidler til behandling av HIV, Hepatitt B og C, mastocytose og alvorlig astma overført til de regionale helseforetakene (RHF). Det er bestemt at pasienter som behandles med legemidlene på overføringstidspunktet skal fortsatt få denne behandlingen så lenge det er et medisinsk behov. I påvente av nødvendige

avklaringsprosesser i Nye Metoder og beslutninger i Beslutningsforum for nye metoder, skal den gjeldende forskrivningspraksisen¹ for de overførte legemidlene videreføres inntil videre, dette gjaldt da Nucala®. Men i sak 12-2018 ble det besluttet at Nucala® ikke skulle nyttes til nye pasienter siden det var mer kostbart enn Cinquaero®, jf. sak 12-2018. Nucala® er nå til vurdering i Beslutningsforum.

AstraZeneca har nå tilbudt ny pris for Fasenra®.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen:

Astma er en heterogen sykdom, vanligvis karakterisert ved en kronisk inflammasjon i luftveiene. Astma forekommer hos ca. 20 % av barn og unge i Norge, og hos ca. 8 % av alle voksne. Det er kun et fåtall av disse som har alvorlig eosinofil type og vil være aktuelle for behandling med benralizumab. Pasienter som er rammet av alvorlig eosinofil astma kjennetegnes ifølge norske klinikere av at de ikke opplever kontroll over sin sykdom til tross for høydosebehandling med inhalerte kortikosteroider og langtidsvirkende β -agonist i kombinasjon. De aktuelle pasientene vil ha et forhøyet innhold av eosinofile celler i blod og nedsatte lungefunksjonstester, og opplever hyppige forverrelser i sin sykdom; > 2 eksaserbasjoner² årlig, selv om de har korrekt inhalasjonsteknikk og god etterlevelse av sin grunn-/vedlikeholdsbehandling. Hos flere av pasientene vil det være behov for kurer, eller kontinuerlig vedlikeholdsbehandling med perorale glukokortikoider. Det er store individuelle variasjoner i hvordan sykdommen manifesterer seg, og hvordan pasienter takler den. For mange pasienter vil astma med alvorlige eksaserbasjoner medføre betydelig redusert livskvalitet. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på 6-8 QALY. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med IL-5-hemmere, og anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer fra 500 – 2000.

Om metoden:

Benralizumab er indisert som tilleggsbehandling hos voksne pasienter med alvorlig eosinofil astma som er utilstrekkelig kontrollert til tross for høye doser med inhalerte kortikosteroider pluss et annet legemiddel for vedlikeholdsbehandling. Det er et humanisert monoklonalt antistoff som kan bidra til redusert luftveisinflammasjon og remodellering av lungevev. Medikamentet gis subkutan og hører til en legemiddelgruppe kalt IL-5 hemmere. De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med benralizumab er hodepine og faryngitt. Andre vanlige bivirkninger er overfølsomhetsreaksjoner (utslett, urtikaria), samt reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi. Astmabehandling i Norge følger i hovedsak

¹ Denne ordningen har vært praktisert ved overføring av finansieringsansvaret, og er ikke en særskilt ordning for disse legemidlene.

² Oppbluss av symptom(er)

internasjonale retningslinjer beskrevet av Global Initiative for Asthma. Astmalegemidlene administreres i fem trinn, hvor trinn 1 tilsvarer behandling mot mild astma og trinn 5 tilsvarer behandling mot vedvarende, alvorlig astma. Ifølge norske klinkere vil benralizumab være aktuell som tilleggsbehandling for pasienter som befinner seg på trinn 5, eller ikke er kontrollerbar på trinn 4, som et alternativ til systemiske kortikosteroider (prednison og prednisolon) eller annen interleukinhemmer. Det synes ikke å være noen klar konsensus for hvordan eosinofil astma defineres, men pasientgruppen er ikke godt kontrollert til tross for behandling med tilgjengelige astmalegemidler, også i økte doser. SLV vurderte at den mest aktuelle komparator for denne metodevurderingen er annen IL-5 behandling. I kostnadsminimeringsanalysen som SLV utførte, ble benralizumab sammenlignet med mepolizumab og reslizumab basert på relativ effekt fra indirekte sammenligninger.

De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med benralizumab er hodepine og faryngitt. Andre vanlige bivirkninger er overfølsomhetsreaksjoner (utslett, urtikaria), samt reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi (feber).

Benralizumab administreres subkutant (ferdigfylte sprøyte) av helsepersonell.

Dokumentasjon og effekt:

Dokumentasjonen for effekt og sikkerhet ved bruk av benralizumab er hentet fra flere kontrollerte, dobbelt-blindede, randomiserte fase III studier.

Utfallsmål var eksaserbasjoner (frekvens), lungefunksjon (målt med FEV₁), eosinofiltall i perifert blod, selvrapportering av astmasymptomer og livskvalitet. SLV mener at den kliniske nytten av legemiddelet er dokumentert.

Det finnes ikke randomiserte kontrollerte kliniske studier som direkte sammenligner effekten av de tre anti-IL-5-legemidlene. For samtlige av de tre legemidlene er det gjort kontrollerte studier mot standard astmabehandling. I tillegg har AstraZeneca og Teva selv gjort indirekte sammenligninger mellom anti-IL-5-legemidlene. SLV har vurdert flere indirekte sammenligninger og gjort egne litteratursøk.

De tre anti-IL-5 legemidlene har i kliniske studier vist signifikant bedre effekt enn placebo på reduksjon i eksaserbasjoner og steroidbruk hos pasienter med eosinofil astma. Resultater fra indirekte sammenligninger har ikke vist at mepolizumab, benralizumab og reslizumab har vesentlig forskjellig effekt og sikkerhet.

Helseøkonomi:

Det er ikke beregnet merkostnad per vunnet QALY for benralizumab som tillegg til standard astmabehandling sammenlignet med standardbehandling alene. Det er antatt at sikkerhet og effekt for benralizumab ikke er vesentlig ulik den som er vist for de andre to anti IL-5 behandlingene. I metodevurderingene av reslizumab (Cinqaero®) og mepolizumab (Nucala®) er det gjort kostnad-per-QALY-analyser med standard astmabehandling alene som komparator. Resultatene i disse analysene viste at både reslizumab (Cinqaero®) og

mepolizumab (Nucala®) viste en merkostnad per vunnet QALY som er høyere enn det som vanligvis anses som kostnadseffektiv behandling ved maks AUP, gitt alvorlighetsgraden og usikkerheten.

De nye LIS-AUP-ene tilsvarer ca [redacted] på AUP (inkl. mva). De nye prisene påvirker kun kostnadssiden. Nytteten er uforandret. SLV skriver at med pristilbudet vil kostnadseffektivitet (IKER) sannsynligvis ligge over det som vanligvis anses som en kostnadseffektiv behandling. SLV har utført en kostnadsanalyse med de nye prisene, og kommet fram til følgende:

Gjennomsnittlig legemiddelkostnad for de første to årene med behandling med Fasenra® går ned fra NOK [redacted] eks mva.

SLV har gjort en kostnadsminimeringsanalyse for benralizumab, mepolizumab og reslizumab. Denne analysen tar hensyn til forskjellene mellom legemidlene når det gjelder legemiddelkostnader, administrasjonskostnader, transportkostnader, og kostnader for pasientens tidsbruk. Benralizumab er ifølge kostnadssammenligningen som er gjort noe dyrere enn de to andre legemidlene. Det skyldes at legemiddelkostnaden per administrering er dyrere for benralizumab enn for de andre to legemidlene. Det er i analysen ikke tillagt noen gevinst i form av bedre helserelatert livskvalitet for de pasientene som må gå sjeldnere til behandling, men det er lagt til lavere kostnader til administrasjon, reisekostnad og tidskostnad for pasienten. Med LIS-priser som er tilbudt i dag er Cinquaero® rimeligst for pasienter under [redacted] når vi regner total kostnader og ikke bare legemiddelkostnader. Derom en person er 75,2 kg har vi dette prisforholdet når alle kostnader³ er inkludert:

- Differanse Fasenra® vs. Nucala®: [redacted]
- Differanse Fasenra® vs. Cinquaero®: [redacted]

Det er usikkerhet knyttet til budsjettberegningene. Særlig gjelder dette hvor stor pasientgruppen faktisk vil bli, og prisutviklingen for markedet. Anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer fra 500 – 2000. Legemiddelverket har derfor regnet på ulike scenarier. Dersom det totale pasientantallet blir 500 blir legemiddelutgiftene omtrent [redacted] NOK i år fem. Tilsvarende tall for 1 000 og 2 000 pasienter vil være på [redacted] NOK.

Datagrunnlaget i rapporten gir ikke mulighet for å skille ut de aller dårligste pasientene og se på dem isolert, jf. sak 11-2018 som åpner for bruk av Cinquaero® på visse vilkår. Dersom dette hadde vært mulig ville alvorlighetsgraden antagelig vært høyere og forholdet mellom merkostnaden og mernytten ville vært rimeligere. Dersom IL-5 hemmere gis til flere pasienter enn antatt, også de som er mindre alvorlig rammet, vil både resultatet av analysen (kostnadseffektivitet - ICER) og budsjettvirkningene øke. De kliniske ekspertene SLV har brukt har kommet med innspill til kriterier som kan begrense bruken av IL-5 hemmere til behandling til den pasientpopulasjonen som er særskilt hardt rammet (disse er listet opp i

³ Legemiddelkostnad, administrasjonskostnad, reisekostnad, tidskostnad pasient

vår anbefaling). Det kan være hensiktsmessig å begrense bruken av IL-5 hemmer til den pasientgruppen som er alvorligst rammet av eosinofil astma, ettersom behandling av totalpopulasjonen med reslizumab til dagens legemiddelpris ikke er kostnadseffektiv. Det er imidlertid usikkert i hvilken grad pasientkarakteristikkene som er definerte av norske klinkere gir en tydelig avgrensning fra den populasjonen som allerede er modellert i rapporten, og i hvilken grad det er mulig å gjennomføre en slik avgrensning i praksis.

Samfunnsmessige besparelser i form av redusert sykefraværer er ikke vurdert her, jf. føringer gitt i prioriteringsmeldingen.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Kostnadseffektiviteten er for dårlig når alvorligheten tas i betraktning, for hele populasjonen. Både alvorlighet og kostnadseffektiviteten ville bli påvirket dersom vi skal gi en anbefaling i tråd med de kriteriene som ble nyttet i sak 11-2018 (Cinqaero®). Det er ønskelig å kunne tilby noen pasienter med alvorlig astma annen behandling enn orale steroider da dette er forbundet med betydelige bivirkninger ved langtidsbruk. Mepolizumab (Nucala®) er allerede tatt i bruk (i underkant av 200 pasienter på individuell refusjon ved utgangen av 2017). Mepolizumab kan fremdeles skrives ut på sykehusene og av avtalespesialister i lungemedisin til de som fikk legemiddelet da finansieringsansvaret ble overført til RHF-ene.

Norske klinkere har uttrykt bekymring for at behandling med IL-5 hemmer ikke skal være en mulighet i den norske helsetjenesten, spesielt for de pasientene som er svært alvorlig rammet av sykdommen. Videre bemerker klinikerne som legemiddelverket har konsultert, at det er lite annen tilleggsmedisin/annen behandling som har effekt for gruppen med alvorlig, eosinofil astma. Det er per i dag ikke mulig å fremskaffe mer effektdata/ mer vurderingsgrunnlag for denne aktuelle subgruppen. Fasenra® er ennå for kostbar til at den kan nyttes til noen pasienter med eosinofil astma. Det foreslås nå i en annen sak et Nucala® kan nyttes på en mindre populasjon på visse vilkår fram til anbud. Nucala® er ikke så dyr som Fasenra®.

Nedenfor presenteres vurderingen i en matrise:

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus	Ja.

	Metode	Kommentar
	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, jf. vurderingen lengre framme i notatet.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Ja. Det er per i dag tre IL-5 hemmere, jf. vurderingen lengre framme i notatet.
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?	Budsjettkonsekvensen blir stor dersom hele populasjonen kan få legemiddelet .
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.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	

	Metode	Kommentar
12	Tilleggsinformasjon	Salgsutviklingen for IL-5 hemmere bør følges fram til anbud gjennomføres. Fasenra® er noen enklere administrasjonsform enn Nucala®, med ferdigfylt sprøyte. Cinquaero® gis som infusjon ⁴ .

Vedlegg og linker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg og tidsbruk for hurtig metodevurderingen
3. Prisnotat fra legemiddelverket – sladdet versjon
4. Link til rapport:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Benralizumab %20Fasenra%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Benralizumab%20Fasenra%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

⁴ Vanligvis på poliklinikk

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 09. august 2018

Sak til beslutning: ID2018_011_Benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma.

Herved oversendes hurtig metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 03.07.2018 med tittel «Benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma», ID2018_011. Vedlagt er også notat vedrørende oppdatert pris datert 03.07.2018.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 09.08.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	01.02.18
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	09.03.18
Kontakt med produsent opprettet	02.02.18
Dokumentasjon mottatt	07.03.18
Start metodevurdering	14.03.18
Fageksperter kontaktet første gang	19.02.18
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	19.02.18
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	03.07.18
Dato for klarert i Bestillerforum	09.08.18
Dato mottatt i RHF-ene	09.08.18
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	03.07.18
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	118 dager

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

ID: 2018_011: «Benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma»

Ny LIS-pris for Fasenra (benralizumab):

Legemiddelverket har mottatt et pristilbud fra AstraZeneca overlevert via Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) 02.07. 2018 . Tilbudet består av følgende:

Produkt	Varenr.	Pakning	LIS-AUP	LIS-AUP - mva
Fasenra		Ferdigfylt sprøyte 1 ml til s.c. injeksjon 30 mg /ml	xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx

De nye LIS-AUPene tilsvarer ca. xxxx rabatt på AUP (inkl mva). De nye prisene påvirker kun kostnadssiden. Nytt er uforandret.

Legemiddelverket har utført en ny kostnadsanalyse med de nye prisene, og kommet fram til følgende:

Gjennomsnittlig legemiddelkostnad for de første to årene* med behandling med Fasenra går ned xxxxxxxxx til xxxxxxxxx eks. mva.

* Fasenra har noe høyere kostnader første år på grunn av intensivt oppstartsregime.

Totalkostnader gjennomsnittlig første to år med ny pris eks MVA:



Kostnadseffektivitet:

Det er nå utført metodevurdering og prisforhandling for alle tre IL-5-hemmerne og alle tre legemidlene har innlevert pristilbud via LIS. I disse pristilbudene kommer mepolizumab rimeligst ut. Likevel vil disse legemidlene, med et absolutt prognosetap på mellom 6-8 QALYs, sannsynligvis ha en IKER som ligger over det Legemiddelverket vanligvis anser som en kostnadseffektiv behandling, gitt de helsegevinstene legemidlet tilfører sammenstilt med den økte ressursbruken som legemidlet er forbundet med. Det vil si at de vilkårene for bruk som ble satt for å begrense bruken av anti IL-5-behandling frem til anbud kunne gjennomføres, i beslutningen vedrørende Cinquaero, fremdeles bør være gjeldende.

Budsjett:

Det er usikkerhet knyttet til budsjettberegningene. Særlig gjelder dette hvor stor pasientgruppen faktisk vil bli, og prisutviklingen for markedet. Anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer fra 500 – 2000. Legemiddelverket har derfor regnet på ulike scenarier.

Dersom det blir omtrent 500 pasienter så vil salget med maks AUP (inkl. mva) med nye LIS priser være omtrent xx millioner NOK i år fem. Tilsvarende tall for 1 000 og 2 000 pasienter vil være på hhv. xxx og xxx millioner NOK.

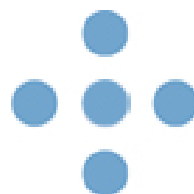
Basert på data og antagelser, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med IL-5-hemmere vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom xx-xxx millioner NOK (maks LIS-AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret for hhv. laveste og høyeste anslag på antall pasienter.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 03/07-2018

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Saksbehandlere
Anette Grøvan
Fredrik Holmboe
Elin Bjørnhaug



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

**Sak 098-2018 Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT)
ved diffus systemisk sklerose**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ang. *Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Autolog stamcelletransplantasjon kan innføres til pasienter som har diffus systemisk sklerose med rask sykdomsutvikling og når minst ett av følgende kriterier er oppfylt:
 - I. sykdomsvarighet under eller lik to år
 - II. progressiv alvorlig organaffeksjon de siste seks måneder med sykdomsvarighet under eller lik fire år
2. En innføring av metoden må forutsette at kliniske data blir registrert og fulgt opp både i et nasjonalt register og i det europeiske multisenterregisteret.
3. Behandlingstilbudet bør i første omgang legges til ett fagmiljø.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - *Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:

Henrik A. Sandbu 958 71 772

Sted/dato:

Stjørdal, 22.08.2018

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

Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler:

1. Autolog stamcelletransplantasjon kan nyttes til pasienter som har diffus systemisk sklerose med rask sykdomsutvikling og når minst et av disse kriteriene er oppfylt:
 - I. sykdomsvarighet under eller lik to år
 - II. progressiv alvorlig organaffeksjon de siste seks måneder med sykdomsvarighet under eller lik fire år
2. En innføring av metoden må forutsette at kliniske data blir registrert og fulgt opp både i et nasjonalt register og i det europeiske multisenterregisteret.
3. Behandlingstilbudet bør i første omgang legges til ett fagmiljø.

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

Bakgrunn

De regionale helseforetakene har mottatt en fullstendig metodevurdering av behandling med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved rask og alvorlig utvikling av diffus systemisk sklerose. Folkehelseinstituttet (FHI) har utarbeidet den fullstendige metodevurderingen. Fagdirektørene har i møte 04.05.2015 gitt en midlertidig godkjenning for bruk av høydose cellegiftbehandling med autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose, se [link](#)¹.

¹ <https://nyemetoder.no/Documents/Unntak-%20gruppeniv%C3%A5/HMAS%20syst%20sklerose.pdf>

Fra metodevurderingen

Systemisk sklerose: Systemisk sklerose, hører inn under gruppen revmatiske sykdommer, og er en sjelden autoimmun systemisk bindevevssykdom. Ved systemisk sklerose angripes bindevev i hud, blodårer og indre organer med progressiv fibrosedannelse. FHI antar at AHSCT er et aktuelt behandlingsalternativ for 2 til 7 pasienter med diffus systemisk sklerose per år i Norge.

Behandling: Det eksisterer per dags dato ingen nasjonale faglige retningslinjer innen behandling av revmatiske sykdommer. Sykdomsmodifiserende behandling står sentralt i behandlingen av pasienter med rask utvikling av diffus systemisk sklerose og pasienter med begrenset systemisk sklerose med alvorlig organaffeksjon. Det største problemet ved behandling av systemisk sklerose er utilstrekkelig effekt av behandlingen for å forhindre alvorlig og irreversibel organskade.

Den sykdomsmodifiserende behandlingen som oftest anvendes ved alvorlig systemisk sklerose er (1) intravenøs *cyklofosfamid* som er et cytostatikum. Alternativt anvendes et (2) annet cytostatikum, *metotreksat*, enten i peroral eller subkutan form. I løpet av de siste årene har det kommet mer dokumentasjon på peroral behandling med et (3) immunsuppressivt legemiddel, *mykofenolat mofetil*. Annen aktuell behandling er (4) peroral *azathioprin*. Azathioprin er en immunsuppressiv behandling, og anses som den minst effektive behandlingen, og den som er dårligst dokumentert av de fire. Steroidbehandling i høy dosering vil man unngå på grunn av begrenset effekt og betydelige bivirkninger, og det er økt risiko for utvikling av skleroderma nyrekrise.

AHSCT er en etablert behandling ved enkelte kreftsykdommer. Metoden har siden 1996 blitt prøvd ut ved ulike autoimmune sykdommer, inkludert systemisk sklerose. AHSCT har blitt foreslått for en liten gruppe pasienter med diffus systemisk sklerose som har utilstrekkelig effekt av standard medikamentell behandling for å forhindre alvorlig og irreversibel organskade. Hensikten med AHSCT er å utrydde autoreaktive celler, det vil si selvødeleggende hvite blodlegemer og dermed nullstille immunforsvaret og dermed slå ut sykdomsprosessen.

AHSCT er forbundet med betydelig risiko. Behov for sykehusinnleggelse og isolering etter behandlingen vil avhenge av intensiteten på forbehandlingen, den enkelte pasient og eventuelle komplikasjoner. Alle pasientene påføres en langvarig svekket immunitet, og det anvendes profylakse mot opportunistiske infeksjoner (virus, sopp og bakterier) i tre til seks måneder. Som regel vil pasientene ha behov for transfusjoner og intravenøs antibiotikabehandling av bakterielle infeksjoner. Andre bivirkninger og uønskede hendelser, som for eksempel nye autoimmune sykdommer, forekommer.

Effektdokumentasjon: FHI utførte et systematisk søk etter randomiserte og ikke-randomiserte kontrollerte studier samt registerstudier. FHI identifiserte da og inkluderte til sammen fem studier med totalt 441 inkluderte pasienter. Tre randomiserte kontrollerte studier; ASTIS-studien (23;24) med 156 pasienter, SCOT-studien med 75 pasienter (25;33), og ASSIST-studien (26) fra ett senter med 19 pasienter. En liten kontrollert studie fra ett senter med 16 inkluderte pasienter, Miniati 2009 (28), og én stor multisenter registerstudie, EBMT-studien (29-32), uten kontrollgruppe med 175 pasienter. For å vurdere hvilken tillit til resultatene brukte FHI Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) for å oppsummere og gradere tilliten til den samlede dokumentasjonen.

Sikkerhet måles ved dødelighet, organsvikt samt bivirkninger og uønskede hendelser. De vanligst brukte utfallsmål for effekt er sykdomsprogresjon målt ved endring i: hudaffeksjon, lungefunksjon, hjerte- og nyrefunksjon, helserelatert livskvalitet, kroppsvekt.

Oversikt over de aktuelle studiene og hovedfunn fra den systematiske oppsummeringen er å finne i oversikten under og i den videre teksten:

	Type studie	Antall pasienter	Oppfølgingstid	Transplantasjonsrelatert dødelighet	Dødsfall ² Intervensjon/kontrollgruppe
ASTIS	Multisenterstudie RCT ³	156	median 5,8 år	10 %	24 % / 39 %
SCOT	RCT ³	75	54 måneder ITT populasjonen	3 % 6 % etter 54 mnd.	17 % / 28 %
ASSIST	Ett senter RCT Cross over studie	19	1 år	0 %	0 %
Miniati	Ett senter Kontrollert studie	16	2 år	0 %	0 %
EBMT	Multisenter registerstudie Uten kontrollgruppe	175	median 34 måneder Variasjon: 0,5-110	7 %	27 % Progresjonsfri overlevelse 55 %

Tabell 1- forenklet oversikt over effekt av AHSCT

Transplantasjonsrelatert dødelighet ved AHSCT er høy ved systemisk sklerose, men risiko for organsvikt og død, uansett årsak, er likevel mindre fra to års oppfølging og utover sammenliknet med standard behandling.

Alvorlige uønskede hendelser, karakterisert som grad 3 eller 4 oppsto ifølge FHI hyppigere i AHSCT-gruppen enn i kontrollgruppen målt etter to og seks år.

² Oppfølgingstid inntil 5,8 år fra RCT, lengre oppfølgingstid i registerstudien.

³ RCT: randomisert kontrollert studie

En metaanalyse av resultatene fra ASTIS- og SCOT-studien ga en relativ risiko for å få en virusinfeksjon på $RR = 11,74$ (95 % KI 3,76 til 36,70) til fordel for standard behandling.

AHSCT gir en påviselig redusert (1) hudaffeksjon og (2) bedret lungefunksjon målt ved forsert vitalkapasitet sammenliknet med standardbehandling med cyklofosfamidinjeksjoner i to til fem år etter behandlingsstart, men bivirkninger og uønskede hendelser forekommer hyppigere enn ved standard behandling:

1. Hud: De tre randomiserte kontrollerte studiene viste en stor effekt til fordel for AHSCT-gruppen etter ett, to og fem år, den kontrollerte studien viste signifikant større effekt i AHSCT-gruppen etter ett år, og registerstudien EBMT uten kontrollgruppe rapporterte en vedvarende bedring etter tre år hos 54 % av pasientene som fikk AHSCT.
2. Lunge, ulike parameter er vurdert:
 - a. Forsert vitalkapasitet var bedre etter AHSCT to år etter behandling, og standardisert gjennomsnittsverdi anga moderat effekt
 - b. Total lungekapasitet ble noe bedre etter AHSCT enn etter standard behandling, men effekten (SMD) var lav og relativt få pasienter ble undersøkt.
 - c. Det var ingen påviselig forskjell for diffusjonskapasitet for karbonmonoksid og residualvolum

Det ble ikke påvist forskjell for nyrefunksjon eller hjerteaffeksjon. Bivirkninger og uønskede hendelser forekommer hyppigere enn ved standard behandling

For helserelatert livskvalitet ble det i alle studiene funnet signifikant høyere skår (bedring) i AHSCT-gruppen. AHSCT-gruppen opplevde bedre fysisk helse enn kontrollgruppen, både ett, to og fem år etter behandling. I ASTIS-studien fant de ingen forskjell mellom gruppene i mental helserelatert livskvalitet etter to år, mens ASSIST- og SCOT-studien fant en bedring i AHSCT-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen etter henholdsvis ett og fem år.

Tilliten til den tilgjengelige dokumentasjonen er lav og middels, hovedsakelig på grunn av begrenset antall pasienter i studiene, og at blinding ikke er mulig i denne type studier.

Helseøkonomi: På bakgrunn av et lavt pasientgrunnlag og mangel på et samlet kostnadsestimat for dagens behandling av pasientene med indikasjon for AHSCT etter foreslåtte kriterier (jf. anbefalingen), valgte FHI å begrense den økonomisk analysen til beskrivelse av kostnader. I anslaget for kostnader forbundet med AHSCT har FHI inkludert kostnadene til prebehandlingsevaluering av pasienten, kostnadene ved selve prosedyren samt kostnader av oppfølging og infeksjonsprofylakse inntil ett år etter AHSCT. Kostnader forbundet med AHSCT i behandlingsåret er cirka 600 000 kroner per pasient.

Beregninger av gjennomsnittlige kostnader knyttet til dagens behandling av pasienter med diffus systemisk sklerose er vanskelig. Pasientgruppen er svært liten og heterogen med variert bruk av helsetjenester. Pasienter med indikasjon for behandling med AHSCT er alvorlig syke, ofte med affeksjon i en eller flere organer og krever utredning og behandling i spesialisthelsetjenesten på tvers av flere medisinske spesialiseringer. Forfattere av mini-metodevurderingen utført ved OUS og publisert i oktober 2015, anslo at legemiddelkostnadene alene for en enkelt pasient ved konvensjonell behandling beløper seg til ca. 2 000 kroner per dag (730 000 per år), i tillegg til andre direkte kostnader knyttet til gjentatte sykehusinnleggelser, sårstell, surstoffapparater, pacemakerinnleggelser, operasjoner, næringsmidler, kontroller, pasientreiser dekket av regionale helseforetak.

Det foreligger ikke tilstrekkelig grunnlag til å få et estimat for gjennomsnittlige kostnader for dagens behandling av pasientene. FHI har begrenset budsjettkonsekvensanalysen til å beregne brutto budsjettvirkninger for helsetjenesten ved å behandle 2 til 7 pasienter med AHSCT:

Antall pasienter	2	5	7
Brutto innvirkning	1 196 652	2 991 630	4 188 282

Etikk: Diffus systemisk sklerose en sjelden sykdom, og pasienter som er relevante for stamcellebehandling er kun en liten, nøye utvalgt del av gruppen. En behandlingsmetode kan reise etiske problemstillinger når metoden medfører risiko for alvorlige bivirkninger, ikke er veldokumentert med hensyn på effekt og sikkerhet eller utelukkende virker på enkelte pasientgrupper. Blant de viktigste grunnleggende prinsippene i medisinsk etikk er prinsippet om ikke å skade pasienten og velgjørhetsprinsippet som sier at det er et moralsk ansvar å gjøre noe for en hjelpetrengende og sårbar gruppe. AHSCT for systemisk sklerose medfører etiske problemstillinger som behandler og pasient bør diskutere og være innforstått med, før behandling starter. AHSCT er en omfattende behandling som kan være skadelig og medføre tidlig død, men det ligger en mulighet i behandlingen at den kan bedre pasientens livskvalitet, funksjon og være livsforlengende gitt god pasientutvelgelse. Disse etiske avveiningene må kommuniseres nøye med pasienten for å ivareta pasientens autonomi, integritet og rettigheter. Den etiske dimensjonen knyttet til helseøkonomi og prioritering er ikke inngående vurdert av FHI i denne konteksten. Vi kan her vise prioriteringsmeldingen.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Fagdirektørene mener at selv om effektdokumentasjon er liten er den tilstrekkelig til å vise at noen pasienter kan ha nytte av behandlingen. Videre mener fagdirektørene at metodevurderingen viser at det sannsynligvis ikke er mer kostnadskrevende sett opp mot andre kostnader til behandling av denne pasientgruppen. Kostnadene forventes å stå i et

rimelig forhold til nytten. De totale kostnadene kan øke, men det vil være en konsekvens av at dette tilbudet etableres og at noen pasienter får tilbud om behandling. Det er rimelig at de aktuelle pasientene får dette tilbudet.

	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?	Dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset.
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?	Budsjettkonsekvensene er usikre, men små for gruppen som helhet.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Ja. I form av noe økt kapasitet for AHSCT.
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?	AHSCT for systemisk sklerose medfører etiske problemstillinger som behandler og pasient bør diskutere og være innforstått med, før behandling starter.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja, med de foreslåtte kriteriene.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	En beslutning om å innføre metoden må følges opp ved at de fire helseregionene lager et forslag til hvordan tilbudet kan organiseres i Norge. Ved langtidsoppfølging av pasienter med sjeldne sykdommer er prospektive

	Metode	Kommentar
		registreringer av kliniske data i multisenterregistre viktig.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 2 Vurderinger fra fagdirektørene med utgangspunkt i metodevurderingen og prioriteringsmeldingen

Vedlegg og linker:

1. [Følgere fra](#) Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg for metodevurdering
3. Link til fullstendig metodevurdering:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Diffus%20systemisk%20sklerose%20stamcell
etransplantasjon%20AHCT%20Rapport%202018.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Diffus%20systemisk%20sklerose%20stamcell%20transplantasjon%20AHCT%20Rapport%202018.pdf)

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.august 2018

Sak til beslutning: ID2015_017 autolog stamcellestøtte ved diffus systemisk sklerose

Herved oversendes fullstendig metodevurdering utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert juni 2018 med tittel «Autolog hematopoietisk stamcelletransplantasjon (AHSCT) ved diffus systemisk sklerose», ID2015_017.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet til gjennomgang. Alle medlemmene hadde 09.08.2018 klarert at rapporten kunde sendes til beslutning i de regionale helseforetakene. Folkehelseinstituttet brukte deretter noen dager for å ta frem en ferdigstilt versjon av rapporten, og sekretariatet for Nye metoder mottok ferdigstilt versjon 14.08.2018.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen
Hanna Eikås Klem
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 482 69 808

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

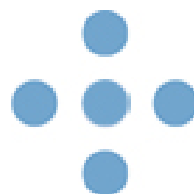
PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.04.15
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	08.05.15
Start metodevurdering	18.08.16
Fageksperter kontaktet første gang	10.03.16
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Første møte med faggruppe	
LIS/sykehusinnkjøp kontaktet for første gang	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	28.08.18
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	02.07.18
Dato for klarert i Bestillerforum	09.08.16
Dato mottatt i RHF-ene	09.08.16
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

¹ Total tid brukt hos utrederinstans



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 099-2018 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 16. august 2018. Det er lagt inn 11 nye metodevurderinger siden forrige oppdatering i juni 2018 (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 16. august 2018 tas til orientering.

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt per 16. august 2018

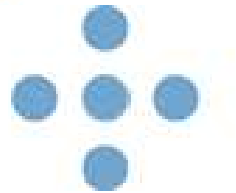
Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	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	Follikulært lymfom	675 000	Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja

	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakreft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1

	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimeitinib	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	Eplcusa (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	Ikke besluttet enda
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016_0	Yervoy+Opdivo komb.	Ipilimumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	Ja
	ID2016_039	Kypriol + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskelsatrofi	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	Ikke besluttet enda
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Ikke besluttet enda
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linj"	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**	ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	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	ikke besluttet enda
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	ikke besluttet enda
	ID2017_074	Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	ikke besluttet enda
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	ikke besluttet enda
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	ikke besluttet enda
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	ikke besluttet enda
	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	ikke besluttet enda

	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Ikke besluttet enda
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Ikke besluttet enda
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	Ikke besluttet enda
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	Ikke besluttet enda
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ikke besluttet enda
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovi	HIV	NA*	ikkke besluttet enda



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 100–2018 Referatsaker

Vedlagt oversendes kopi av følgende dokumenter:

1. Brev av 18. juni 2018 til Advokatfirmaet Lippestad - anmodning til Beslutningsforum om å foreta en fornyet vurdering av beslutningen vedrørende Spinraza til SMA-pasienter over 18 år

Forslag til beslutning:

Framlagte saker tas til orientering

Stjørdal, 22. august 2018

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.08.2018

Sak 100–2018/1

**Brev av 18. juni 2018 til Advokatfirmaet Lippestad -
anmodning til Beslutningsforum om å foreta en
fornyet vurdering av beslutningen vedrørende
Spinraza til SMA-pasienter over 18 år**

Se vedlagte kopi.

Advokatfirmaet Lippestad as
Att: advokat Agnete Sommerset

Vår ref.:
18/228

Deres ref.:
AS-2018-011

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

Sted/Dato:
Stjørdal 18.06.2018

Vedr. anmodning til Beslutningsforum om å foreta en fornyet vurdering av beslutningen vedørende Spinraza til SMA-pasienter over 18 år

Det vises til brev av 31. mai 2018 der Beslutningsforum for nye metoder anmodes om å foreta en fornyet vurdering av beslutningen vedrørende Spinraza til SMA-pasienter over 18 år. Dette med bakgrunn i et brev fra professor John W. Day ved Stanford University i USA, hvor det redegjøres for foreløpige funn fra behandling av voksne med SMA.

Bestillerforum ble bedt om å vurdere om dokumentasjonen som SMA Norge viser til gir grunnlag for å be Statens legemiddelverk om å gjennomføre en ny metodevurdering. Bestillerforum hadde saken opp til behandling på sitt møte 11. juni 2018, der de konkluderte med at dokumentasjonen som SMA Norge viser til er for mangelfull til at saken kan tas opp til ny vurdering nå.

Dokumentasjon av klinisk effekt gjøres normalt basert på resultatene av kliniske studier, der disse er publisert i et anerkjent vitenskapelig tidsskrift, gjerne internasjonalt. Slike publikasjoner vil gjennomgå en kritisk vurdering av eksterne faglige medarbeidere – *referees* – som en ekstern kvalitetssikring. I noen tilfeller kan det være aktuelt å trekke inn kortere publikasjoner fra vitenskapelige konferanser i vurdering av en ny metode, såkalte abstracts. Disse er kortere og enklere i form, men også her gjøres en kritisk gjennomgang av eksterne fagfolk innenfor det aktuelle område før abstractet blir publisert. Dette kan virke som en forsinkende og byråkratisk ordning, men er helt avgjørende for å sikre at viktige beslutninger om hvilken behandling alvorlig syke mennesker skal tilbys eller ikke tilbys skal hvile på et pålitelig kunnskapsgrunnlag.

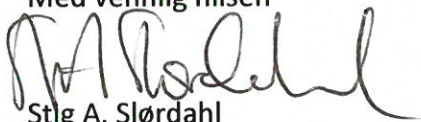
I dette tilfelle foreligger ikke noen publisert vitenskapelig studie eller abstract, men et brev fra en faglig sterk person med en oppsummering av erfaringer så langt ved én institusjon. Antall pasienter er lavt og observasjonstiden kort. Når funksjonsforbedring er en viktig begrunnelse for behandlingen, må disse funksjoner undersøkes, dokumenteres og beskrives meget grundig i det dokument som er beslutningsgrunnlag for å kunne danne grunnlag for en beslutning. Slike detaljerte beskrivelser av metode for undersøkelsen, måling og resultater er i brevet beskrevet på et helt overordnet nivå, der det er et ulikt antall pasienter som er evaluert for ulike typer funksjon, uten at det er klart hvorfor det er slik.

Ved vurdering av nye behandlingsformer for små pasientgrupper følger Nye Metoder prinsippet fra Prioriteringsmeldingen om at man stiller lavere krav til dokumentasjon enn for ny behandling til større pasientgrupper. Bakgrunnen er at det naturlig nok er vanskelig eller

umulig å inkludere mange pasienter i kliniske studier for meget sjeldne tilstander. Man må bygge på studier med færre pasienter, der disse studier ikke får den samme statistiske tyngde og sikkerhet som for store studier gjort på vanlige sykdommer. Det betyr ikke at kravene til kvalitet på gjennomføringen av studiene - med tanke på dokumentasjon av hvordan pasientene er valgt ut, hvordan man har målt effekt av behandling og en detaljert dokumentasjon av resultater, kombinert med en ekstern kvalitetssikring - er noe mindre. Disse kvalitetskrav er ikke vanskeligere å etterleve for små enn for store studier, kanskje tvert imot. Det betyr at man ikke kan fravike krav om metodologisk gode studier og ekstern kvalitetssikring, og i stedet bygge på mindre fullstendig informasjon i brev, fordi pasientgruppen er liten. Eksempler på at man kan oppfylle slike kvalitetskrav også for små pasientgrupper er studien som er publisert i New England Journal of medicine om behandling med Spinraza av barn med SMA. Det må foreligge resultater fra en vitenskapelig studie før Statens legemiddelverk kan vurdere effekt opp mot kostnad på medisinen.

Publisering av endelige funn fra studien ved Stanford er forventet å skje høsten 2018. Når den endelige, vitenskapelige studien foreligger, håper vi den inneholder tilstrekkelig informasjon til å vurdere forholdene mellom effekt og kostnad. Da kan saken raskt vurderes på nytt.

Med vennlig hilsen



Stig A. Slørdahl

adm. direktør

leder av Beslutningsforum for nye metoder



Møtedato: 27. august 2018

Vår ref.:
2018/223

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 22.08.2018

Sak 101-2018 Eventuelt