

Beslutningsforum for nye metoder

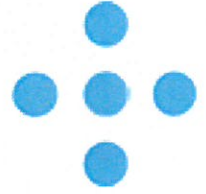
Innkalling og saksdokumenter

Dato: 28. januar 2019

Kl.: 10.30 – ca. 11.45

Sted: Helse Sør-Øst RHF's møtelokaler, Grev Wedels plass 5, 7. etg møterom Ibsen

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



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

Deres ref.

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21. januar 2019

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 28. januar 2019 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 28. januar 2019 klokka 10.30

**Møtested: Helse Sør-Øst RHF's møtelokaler, Grev Wedels plass 5, 7 etg. møterom
Ibsen**

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

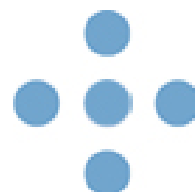
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt.

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

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 28. januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sak 1–2019 Godkjenning av innkalling og saksliste

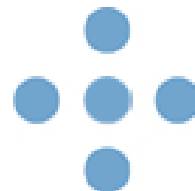
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 28. januar 2019:

Saksnr.	Sakstittel
Sak 1 - 2019	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 2 - 2019	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 17. desember 2018
Sak 3 - 2019	ID2016_064 Ustekinab(Stelara®) til behandling av voksne med moderat til alvorlig Crohns sykdom, ny pris
Sak 4 - 2019	ID2016_068 Darvadstrocel (Alofisel®) til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom, ny vurdering
Sak 5 - 2019	ID2016_100 Ocrelizumab (Ocrevus ®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose, nytt pristilbud
Sak 6 - 2019	Alvorlig eosinofil astma behandlingstilbud, ny vurdering - Benralizumab, mepolizumab og reslizumab til behandling av alvorlig eosinofil astma, ny vurdering
Sak 7 - 2019	Tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs colitt
Sak 8 - 2019	ID2014_040 Panobinostat (Farydak®) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma)
Sak 9 - 2019	ID2017_036_Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser - en fullstendig metodevurdering
Sak 10 - 2019	ID2017_054 Abirateron (Zytiga®) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi
Sak 11 - 2019	ID2016_048 Afamelanotide (Scenesse) til behandling av erytropoietisk protoporfyri (EPP)
Sak 12 - 2019	Beregning av absolutt prognosetap i hurtig metodevurderinger av legemidler – bruke beregningsprinsippet for behandling eller forebygging?
Sak 13 - 2019	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 14 - 2019	Referatsaker - Spinraza til alle SMA-pasienter - Uttalelse
Sak 15 - 2019	Eventuelt

Stjørdal, 21. januar 2019

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 28. januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sak 2 - 2019 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. desember 2018

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 17. desember 2018 til godkjenning.

Siden ett av beslutningspunktene i sak 146-2018 *Andre prismodeller for legemidler* er unntatt offentlighet, er det utarbeidet to utgaver av protokollen – offentlig utgave og unntatt offentlighet.

Begge utgavene signeres av Beslutningsforum for nye metoder etter godkjenning, men kun den offentlige utgaven vil bli publisert.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. desember 2018 godkjennes.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg:

- Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. desember 2018 - unntatt offentlighet
- Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 17. desember 2018 - offentlig utgave

Protokoll - til godkjenning

Vår ref.:
2018/227

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

Sted/dato:
Oslo, 28.01.2019

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	17. desember 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
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
<i>Observatør:</i>	
Arne Lyngstad	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
<i>Sekretariatet:</i>	
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Gunn Fredriksen	Seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik A. Sandbu	fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Jan Chr. Frich	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	Statens Legemiddelverk
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Randi Spørck	Seksjonsleder, Helse Nord RHF
Hanne Husom Haukland	Medisinsk rådgiver, Helse Nord
Asbjørn Mack	Sykehusinnkjøp HF
Nicolai Riise	Sykehusinnkjøp HF

Forfall

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

Sak 143-2018 Godkjenning av innkalling og saksliste

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

Beslutning:

Innkalling og sakslisten godkjennes.

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

Beslutning:

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

Sak 145-2018 Innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud

Beslutning:

1. Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen om handlingsalternativer ved innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud til orientering.
2. Beslutningsforum for nye metoder legger til grunn følgende retningslinjer for innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud:
 - Deltakelse i en anbudskonkurranse forutsetter at det foreligger en positiv beslutning om innføring av legemidlet fra Beslutningsforum for nye metoder før tilbudsfristens utløp. Tilbud på legemidler som ikke er besluttet innført ved tilbudsfristens utløp skal avvises. Legemidler (både nye og ved ny indikasjon) som besluttet innført etter tilbudsfrist for en konkurranse vil kunne innlemmes i neste anbudskonkurranse. Legemidlet må vente med å tas i bruk til neste anbud trer i kraft.

Sak 146-2018 Andre prismodeller for legemidler

Beslutning:

Dagens retningslinjer med at avtaler skal baseres på flat rabatt ligger fast.

Beslutningsforum for nye metoder understreker betydning av at de kliniske miljøer er lojale mot de beslutninger som tas innenfor systemet Nye metoder og i LIS-innkjøpsamarbeidet.

Merknad: I tillegg er ett tredje beslutningspunkt unntatt offentlighet, jf. off.lova § 23, 1. ledd.

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

Beslutning:

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

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

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

Sak 148-2018 Letermovir (Prevymis®) ved forebygging av cytomegalovirus sykdom hos pasienter som skal gjennomgå stamcelletransplantasjon (ID2018-013)

Saken ble trukket fra behandling.

Sak 149-2018 Tivozanib (Fotivda®) til behandling av avansert nyrecellekarsinom (ID-nr 2017_079)

Beslutning:

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

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

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

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

Beslutning:

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

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

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

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

Beslutning:

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

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

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

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

Beslutning:

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

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

1. *Tisagenlecleucel (Kymriah®)* kan innføres i tråd med godkjent preparatomtale til behandling av pediatriske og unge voksne pasienter opptil 25 år med akutt lymfoblastisk B-celleleukemi (B ALL) som er refraktær, i residiv etter transplantasjon eller med to eller flere tilbakefall.
2. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.
3. Før metoden kan tas i bruk må de nødvendige avtalene mellom leverandør, Oslo universitetssykehus HF, Sykehusapotekene HF og Sykehusinnkjøp HF ferdigstilles.
4. Behandlingen skal gjennomføres ved Oslo universitetssykehus HF (OUS). OUS er ansvarlig for at det inngås en databehandleravtale med leverandør som sikrer at håndtering av personopplysninger er i tråd med gjeldende regelverk.
5. Beslutningsforum for nye metoder forutsetter at relevant behandlingsdata registreres slik at en kan følge effekten over tid.

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

Beslutning:

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

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

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

Sak 154-2018 Adalimumab (Humira®) til behandling av hidradenitis suppurativa - ny vurdering (ID2015_009)

Beslutning:

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

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

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

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

Beslutning:

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

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

1. *Rurioktokog alfa pegol (Adynovi®)* innføres ikke nå til behandling av hemofili A
2. Legemidlet kan imidlertid inngå i senere LIS-anbud.

Sak 156-2018 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 29. november 2018 tas til orientering.

Sak 157-2018 Eventuelt

A. Statusmøte i Nye metoder – arrangert i HOD 07DES2018

Administrerende direktør Stig A. Slørdahl ga en kort orientering om statusmøte for Nye metoder som ble avholdt i Helse og omsorgsdepartementet 7DES2018.

Beslutning:

1. Beslutningsforum for nye metoder tok informasjonen til orientering.
2. Det bes om at det foretas en helhetlig gjennomgang av brukermedvirkning i systemet Nye metoder, som gir forslag til prinsipper for brukerinvolvering i de ulike fasene av Nye metoder. Tiltrådingen skal forelegges Beslutningsforum for nye metoder. Ansvar – Sekretariatet for Nye metoder i samarbeid med øvrige aktører i Nye Metoder.

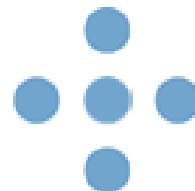
Oslo, 28. januar 2019

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 003– 2019 Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom – ny vurdering (ID2016_064)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom – 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, generika, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på ny.

1. *Ustekinumab(Stelara®)* kan etter neste anbud eventuelt innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF- α -antagonist eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.
2. *Ustekinumab (Stelara®)* kan inngå i senere anbud dersom prisen er lik eller lavere enn prisen oppgitt i det oppdaterte tilbudet fra firmaet 19/11-2018. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), og legemiddelet kan da rangeres.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - ID2016_064 Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom – ny vurdering

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

Opplysninger unntatt offentlighet:

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

ID2016_064 Ustekinumab (Stelara®) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom – ny vurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Ustekinumab(Stelara®) kan etter neste anbud eventuelt innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF- α -antagonist eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Ustekinumab (Stelara®) kan inngå i senere anbud dersom prisen er lik eller lavere enn prisen oppgitt i det oppdaterte tilbudet fra firmaet 19/11-2018. Prisen inngitt i anbudet skal vurderes av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), og legemiddelet kan da rangeres.

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

Bakgrunn

Metoden har vært til vurdering i Beslutningsforum, i sak 61-2018, og sist i sak 120-2018 (22.10.2018):

1. *Ustekinumab (Stelara) innføres ikke til behandling av Crohns sykdom.*
2. *Ustekinumab (Stelara) kan inngå i senere anbud dersom det blir gitt en ny og lavere pris. Prisen inngitt i anbudet skal behandles av Beslutningsforum for nye metoder før ny beslutning.*

Det er her vedlagt en lenke til saksdokumentene i sak 61-2018 [her](#) og i sak 120-2018 [her](#).

Det er nå gjort nye vurderinger og beslutning vedrørende innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud. Beslutningsforum besluttet i sak 145-2018 (17.12.2018)

Innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud, i pkt. 2:

Beslutningsforum for nye metoder legger til grunn følgende retningslinjer for innføring av nye legemidler når det eksisterer et anbud:

Deltakelse i en anbudskonkurranse forutsetter at det foreligger en positiv beslutning om innføring av legemidlet fra Beslutningsforum for nye metoder før tilbudsfristens utløp. Tilbud på legemidler som ikke er besluttet innført ved tilbudsfristens utløp skal avvises. Legemidler (både nye og ved ny indikasjon) som besluttes innført etter tilbudsfrist for en konkurranse vil kunne innlemmes i neste anbudskonkurranse. Legemidlet må vente med å tas i bruk til neste anbud trer i kraft.

Anbudet LIS-1906 TNF BIO vil gjelde fra 1.2.2019. Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har mottatt nytt pristilbud etter anbudsfristen. Saken vurderes derfor her for at Stelara® skal kunne inngå i den neste anbudskonkurransen for den aktuelle indikasjonen. Stelara® vil da kunne inngå i neste anbud, i 2020.

Om metoden og helseøkonomi

Effekten av ustekinumab (Stelara®) er ifølge metodevurderingen dokumentert gjennom tre kliniske studier hvor ustekinumab (Stelara®) ble sammenlignet med placebo. Den innsendte dokumentasjonen viste at ustekinumab trolig har tilsvarende effekt og sikkerhet som adalimumab og vedolizumab. En indirekte sammenligning mellom ustekinumab (Stelara®) og andre TNF-alfa hemmere ble lagt til grunn for å dokumentere den relative effekten mellom ustekinumab (Stelara®) og henholdsvis vedolizumab, infliksimab og adalimumab (Humira®). SLV mener at den relative effekten mot infliksimab ikke er godt dokumentert, og at den relative effekten mot vedolizumab og adalimumab er tilstrekkelig dokumentert.

Vedolizumab (Entyvio®) og ustekinumab (Stelara®) er godkjent for behandling til pasienter som har utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF α -antagonist eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Vurdering av oppdatert pristilbud

Med den tilbudte prisen er behandling med Stelara® (omlag xxx xxx NOK) kostnadseffektiv sammenlignet med totalkostnadene til behandling med vedolizumab (Entyvio®) (omlag 366 000) i 2. linje etter behandling med TNF α -hemmer estimert i LIS-1806 og LIS 1906. Dette tilsier at Stelara® kan innføres som standardbehandling hos voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF α -antagonist eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.

Tilbudsprisen er bedre enn prisen gitt inn i LIS-1906 anbudet, og Stelara® med indikasjonen Crohns sykdom vil derfor ikke være rangert i anbudet som trer i kraft 1. februar.

Kostnadene til Stelara® er betydelig høyere enn kostnadene for TNF α -hemmere, men trolig vil Stelara®, i likhet med Entyvio® være et alternativ i behandlingslinjer etter TNF α -hemmere.

Det er som nevnt etablert LIS-anbud for biologiske legemidler til behandling av Crohns sykdom, og SLV mente at ustekinumab (Stelara®) vil være kostnadseffektiv dersom det har lik eller lavere pris enn de andre legemidlene i anbudet. Det er ikke dokumentert at ustekinumab (Stelara®) er kostnadseffektiv behandling dersom det er dyrere enn andre biologiske legemidler til tilsvarende bruksområde. Effekten av ustekinumab (Stelara®) sammenlignet med infliksimab er ikke dokumentert.

Tilbudsprisen LIS nå har fått er bedre enn prisen som først ble gitt inn i LIS-1906 anbudet. Stelara® vil for indikasjonen Crohns sykdom ikke være rangert i anbudet som trer i kraft 1.2. 2019. Kostnaden de to første årene vil med det nye pristilbudet være kr [redacted] (Se vedlagt notat fra Sykehusinnkjøp datert 27. november 2018). Her er toårsprisene sammenlignet for produktene til behandling av Crohns sykdom i anbudet for 2019 (to års kostnad):

	To første år
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

Tabell 1 Oversikt toårskostnader for aktuelle legemidler

Legemiddelkostnadene ved bruk av ustekinumab er vesentlig høyere enn for [redacted], men lavere enn for [redacted]

Budsjettvirkningene vil variere fra år til år ettersom prisene på disse legemidlene vil variere i anbudsprosessene. En årsak til økte utgifter vil være dersom det er enkeltpasienter som ved en innføring av ustekinumab vil få et nytt behandlingsalternativ, f.eks. ved manglende respons på de andre alternativene.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en ny vurdering med bakgrunn i tidligere vurderinger og det nye prisnotat fra LIS. Det er nå gitt en ny, lavere pris. Kostnadene er fortsatt høye, men ustekinumab (Stelara®) vil kunne være et rimeligere alternativ enn [REDACTED]. Ustekinumab (Stelara®) bør derfor kunne inngå i det neste aktuelle tilbudet for behandling til denne aktuelle pasientgruppen.

Vedlegg og lenker:

1. Vedlegg 1 – ny pris, datert 27.11.2018, unntatt offentlighet
2. Lenke til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_064_Rapport.pdf

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 27. november 2018

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

Ustekinumab (Stelara) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig Crohns sykdom

Det vises til ID2016_064, metodevurdering fra Legemiddelverket der Stelara antas å tilsvarende effekt og sikkerhet som dagens standard behandling med biologiske legemidler (TNF α -hemmere og vedolizumab) ved behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom (CD). Legemiddelverket mener at Stelara vil være kostnadseffektiv dersom det har lik eller lavere pris enn de andre legemidlene i anbudet. Vedolizumab og ustekinumab er godkjent for pasienter som har utilstrekkelig respons på, mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF α -antagonist eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger. Det vises til beslutninger i Beslutningsforum for nye metoder 14.05.2018 og 22.10.2018 om å ikke innføre Ustekinumab (Stelara) til behandling av Crohns sykdom.

Det er gitt tilbud på TNF α -hemmere og vedolizumab i pågående LIS-1806 TNF BIO Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud, prisene fremkommer i Tabell 1.

Det er også gitt tilbud på legemidlene i kommende LIS-1906 TNF BIO Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud, prisene i Tabell 2 gjelder fra 1. februar 2019.

Tabell 1: Behandlingskostnader til og med 31/1-2019

Preparat	Kostnad LIS AUP første to år	Admin.form
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

Tabell 2: Behandlingskostnader fra og med 1. februar 2019

Preparat	Kostnad LIS AUP første to år	Admin.form
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████



Janssen har 19/11-2018 kommet med et oppdatert pristilbud på Stelara til bruk innen Crohns, alle priser oppgitt i NOK:

Pakning	MAKS-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP
Stelara 90mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Stelara 130mg	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Ny estimert Totalkostnad LIS AUP første to år: [REDACTED] basert på samme forutsetninger som tabell 2. [REDACTED]

Vurdering av oppdatert pristilbud

[REDACTED]

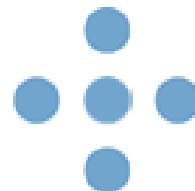
[REDACTED]

[REDACTED]

Mvh

Asbjørn Mack (e.f.)
Forhandlingsleder

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 004 – 2019 Darvadstrocel (Alofisel®) til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom – ny vurdering (ID2016_068)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Darvadstrocel (Alofisel®) til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom – 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, generika, pris, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på ny.

1. *Darvadstrocel (Alofisel®)* kan innføres til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom.
2. Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan gis ved Oslo universitetssykehus HF og Akershus universitetssykehus HF.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - ID2016_068 Darvadstrocel (Alofisel®) til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom – ny vurdering

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

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

ID2016_068 Darvadstrocel (Alofisel®) til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom – ny vurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at darvadstrocel (Alofisel®) kan nyttes til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom.

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

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

Behandlingen kan gis ved Oslo universitetssykehus og Akershus universitetssykehus.

Bakgrunn

Beslutningsforum besluttet i sak 107-2018 (24. september 2018) [se her](#):

«Darvadstrocel (Alofisel®) innføres ikke til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom.»

Prisen var for høy. Produsenten Takeda har nå gitt nytt pristilbud, og de regionale helseforetakene har mottatt nytt prisnotat (vedlegg 1) fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS). Fagdirektørene har på bakgrunn av dette gjort en ny vurdering.

Fra metodevurderingen og fra notat fra LIS

Om sykdommen: Crohns sykdom (CD) er en kronisk, uspesifikk og inflammatorisk sykdom som hyppigst affiserer distale ileum (sluttsegmentet av tynntarmen) og tilstøtende deler av kolon (tykktarmen), men som kan lokaliseres i hele

gastrointestinaltraktus fra munnhule til anus. Det finnes i dag ingen kurativ behandling av CD. Behandlingsmålet er å ha vedvarende kontroll på den inflammatoriske prosessen i tarmveggen for derved å kunne forebygge at det oppstår varig vevsskade og komplikasjoner. Ved komplekse perianale fistler hos pasienter med CD er det vanlig med en kombinasjon av bl.a. antibiotika, immunmodulerende legemidler (azatioprin, 6-merkaptopurin, metotreksat) og infliksimab.

Pasientgrunnlag i Norge: Det nøyaktige pasientantallet er vanskelig å anslå. Kliniske eksperter Statens legemiddelverk (SLV) har vært i kontakt med, anslår at om lag 30 pasienter i året kan være aktuelle for behandling med darvadstrocel.

Alvorlighetsgrad: Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9,4 QALY.

Om behandlingsmetodene: Det finnes ingen nasjonale retningslinjer for behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med CD. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) har i flere år publisert retningslinjer for diagnostisering og behandling av Crohns sykdom. Norske klinikere bekrefter at disse retningslinjene er relevante for norske forhold. Medikamentell førstelinjebehandling ved komplekse perianale fistler er TNF- α -hemmere (per i dag infliksimab), ofte i kombinasjon med andre immunsuppressive legemidler som azatioprin og prednisolon, og antibiotika. Den nøyaktige kombinasjonen av de ulike legemidlene er ikke fast, og vil kunne variere avhengig av sykdomstilstand/alvorlighetsgrad. Av ikke-medikamentelle behandlinger er setondrenasje vanlig (i kombinasjon med medikamentell behandling). Darvadstrocel (Alofisel®) har godkjent indikasjon til behandling av komplekse perianale fistler når konvensjonell eller biologisk behandling ikke har gitt god nok respons. Darvadstrocel (Alofisel®) kommer altså i tillegg til dagens standardbehandling, og vil ikke fortrenge eksisterende behandling.

Alofisel® er indisert til behandling av komplekse perianale fistler hos voksne pasienter med inaktiv/mild aktiv luminal Crohns sykdom når fistlene ikke har vist god nok respons på minst én konvensjonell eller biologisk behandling. Alofisel® skal brukes etter at fistlene er forbehandlet. Preparatet injiseres i vevet rundt fistler.

Bivirkninger: De vanligste bivirkningene av Alofisel® er analabscess, proktalgi (smerter i endetarmen) og analfistel.

Dokumentasjon av effekt: I følge SLV er relevant komparator for denne metodevurderingen standardbehandlingen (standard of care, SoC) uten aktiv tilleggsbehandling. SoC består av både medikamentell behandling (TNF- α -hemmer, andre immunsuppressive og antibiotika) og ikke-medikamentell behandling (setondrenasje). Den eksakte kombinasjonen av dagens behandling kan variere, avhengig av sykdomstilstand/alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjonen er hentet fra en randomisert, placebo-kontroll fase 3-studie for utfallsmålene *tid til remisjon* og *tid til tilbakefall*. For en rekke andre utfall er dokumentasjonen hentet fra eldre studier og ekspertuttalelser. I den randomiserte, placebo-kontroll studien bestod komparatorarmen av placebo, med bakgrunnsbehandling som i intervensjonsarmen. SLV har sammen med klinikere vurdert bakgrunnsbehandlingen som er gitt i studien. Bakgrunnsbehandlingen fra klinisk studie og modell er ikke i samsvar med klinisk praksis i Norge. SLV mener det er grunn til å tro at pasienter i norsk klinisk praksis vil oppnå bedre effekt av bakgrunnsbehandlingen enn det som er observert i studien. SLV vurderte at pasientene i studien muligens var friskere enn de man finner i norsk klinisk praksis, men i en samlet vurdering godtok de pasientpopulasjonen i studien.

Den randomiserte placebo-kontroll studien viste en liten (men statistisk signifikant) effekt med hensyn til utfallsmålene *tid til remisjon* og *tid til tilbakefall* i favør av darvadstrocel sammenliknet med placebo. Det er stor usikkerhet med hensyn til effekt og sikkerhet over lengre tid (data for 104 uker). SLV vurderte at effekten er tilstrekkelig dokumentert, men at effektstørrelsen sammenliknet med placebo er høyst usikker.

Ny pris/helseøkonomi: Beslutningen i sak 107-2018 var basert på maksimal AIP. LIS har mottatt nytt pristilbud som innebærer [REDACTED] rabatt sammenliknet med maksimal AIP. Ny LIS-AUP er [REDACTED] NOK for 4 hetteglass, som til sammen utgjør en behandlingsdose.

Den helseøkonomiske analysen var en kostnad per QALY-analyse. Modellen firmaet brukte i den helseøkonomiske analysen var kompleks og i stor grad basert på udokumenterte antakelser. SLV justerte på flere forutsetninger, hvorav den viktigste er valg av tidshorisont. Det er også stor usikkerhet knyttet til parametriseringen av tid til tilbakefall.

LIS ba SLV oppdatere ICER med den nye prisen (LIS-AUP u/mva):

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

I følge SLV vil ca. 30 pasienter være aktuelle for behandling med darvadstrocel (Alofisel®) i det femte budsjettåret. Å behandle aktuelle pasienter med darvadstrocel (Alofisel®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. [REDACTED] NOK inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede. Det kan komme ekstra kostnader knyttet til frakt/administrasjon, se nedenfor.

Administrasjon av legemiddelet: Alofisel® blir gitt kun en gang. Alofisel® produseres i Spania. Det er holdbart i bare 48 timer etter at det er produsert, og må fraktes på en særskilt måte. Av tidshensyn og på grunn av de spesielle forholdene knyttet til transport/oppbevaring og istandgjøring, vil distribusjonen gå utenom grossist – det vil si direkte fra leverandør til sykehusapotek. Per i dag er kun Oslo universitetssykehus og Akershus universitetssykehus aktuelle behandlingssteder. LIS opplyser at ifølge Takeda vil det ikke være aktuelt med flere behandlingssteder i Norge før om 2-3 år. På grunn av

spesielle forhold ved håndteringen av produktet er det laget en Quality Agreement mellom Takeda og Sykehusapoteket Oslo, Ullevål.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av SLV og det nye prisnotatet. Tidshorizonten for dette sykdomsforløpet er svært individuell, og den er blant annet avhengig av personlige ønsker når det gjelder kirurgiske inngrep. SLV satte 8 års tidshorizont i sin modell, men presenterte i metodevurderingen samtidig scenarier med kortere og lengre tidshorizont (kap. 4.2.3, her med maks-AUP). Endring av tidshorizont gir altså stort utslag på ICER, og en liten justering vil kunne bety at kostnadseffektiviteten er innenfor de grenser Beslutningsforum vanligvis aksepterer. Dette er en helt ny type behandling, og det er få behandlingalternativer for denne pasientgruppen. Fagdirektørene vurderer at selv om metoden er kostbar og at det er usikkerhet knyttet til dokumentasjonen, kan metoden bli et behandlingsvalg for denne pasientgruppen.

Vedlegg og lenker:

1. Nytt prisnotat fra LIS i Sykehusinnkjøp, datert 02.12.18
2. Lenke til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Darvadstrocel_%20Alofisel%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

Til: 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: Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 2. desember 2018

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

ALOFISEL – BEHANDLING AV KOMPLEKSE PERIANALE FISTLER HOS PASIENTER MED CHRONIS SYKDOM – NY PRIS

Vi viser til Beslutning (sak 107-2018) i Beslutningsforum for nye metoder (24.09.2018)

Darvadstrocel (Alofisel) innføres ikke til behandling av komplekse perianale fistler hos pasienter med Crohns sykdom.

Beslutningen av 24. september var basert på maksimal AIP. LIS har mottatt nytt pristilbud som innebærer **xxxx** % rabatt sammenliknet med maksimal AIP. Ny pris LIS-AUP kr **xxxxxxxxxxxx** for 4 hetteglass som til sammen utgjør en behandlingsdose.

LIS har bedt SLV oppdatere ICER med den nye prisen. Ny ICER er **xxxxxxxx** basert på LIS-AUP eks. mva. Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9,4 QALY. Tilbudet innebærer at ICER ligger noe over nivået som Beslutningsforum vanligvis aksepterer, hensyntatt alvorlighetsgrad. SLV trekker fram at tidshorisonten som legges til grunn i analysen har stor innvirkning på resultatet. Takeda har i innspill til metodevurderingen påpekt at de er uenige i SLV sitt valg av tidshorisont.

Det nøyaktige pasientantallet er vanskelig å anslå. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår at om lag 30 pasienter i året kan være aktuelle for behandling med darvadstrocel.

Alofisel blir gitt kun en gang. Alofisel innebærer en annen form for distribusjon enn for andre typer legemidler. Både av tidshensyn og de spesielle forholdene knyttet til transport/oppbevaring og istandgjøring, vil distribusjonen gå utenom grossist – det vil si direkte fra leverandør til sykehusapotek. Alofisel blir produsert i Spania, men fordi produktets levetid kun er 48 timer, vil det kun være OUS og Ahus som vil være aktuelle behandlingssteder i første omgang. I følge Takeda vil det ikke være aktuelt med flere behandlingssteder i Norge før om 2-3 år. LIS er kjent med at Takeda og Sykehusapotekene



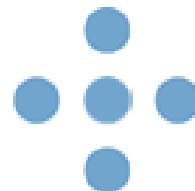
har startet dialog for få på plass en QA-avtale. Ved en ev. innføring av produktet bør det framgå av beslutningen at tilbudet kun skal gis på OUS og Ahus.

Vi har mottatt et nytt, [redacted] tilbud.

[redacted]

Asbjørn Mack (e.f.)
Forhandlingsleder

Iselin Dahlen Syversen
Rådgiver



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 005- 2019 ID2016_100 Ocrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose, nytt pristilbud (ID2016_100)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2016_100 Ocrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose, nytt pristilbud 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 og overlevelsestall m.m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt. Det vises til at fagdirektørene i RHF-ene har gitt unntak på gruppenivå for behandling med rituksimab ved multippel sklerose (MS).

Okrelizumab (Ocrevus®) innføres ikke nå til behandling av primær progressiv multippel sklerose.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - ID2016_100 Ocrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multippel sklerose, nytt pristilbud

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

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

ID2016_100 Ocrelizumab (Ocrevus®) til behandling av primær progressiv multipel sklerose, nytt pristilbud

Anbefaling

Fagdirektørene anbefaler følgende:

Okrelizumab (Ocrevus®) innføres ikke nå til behandling av primær progressiv multipel sklerose.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende og overlevelsestall m.m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt. Det vises til at fagdirektørene i RHF-ene har gitt unntak på gruppenivå for behandling med rituksimab ved multipel sklerose (MS).

Bakgrunn

Det vises til Beslutningsforum 22. oktober 2018 (Sak 124-2018) [se her](#), der det ble besluttet:

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende og overlevelsestall m.m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt. Det vises til at fagdirektørene i RHF-ene har gitt unntak på gruppenivå for behandling med rituksimab ved multipel sklerose (MS).

1. Okrelizumab (Ocrevus®) innføres ikke til behandling av primær progressiv multipel sklerose
2. Det gjøres en ny vurdering når Folkehelseinstituttet har ferdigstilt den pågående fullstendige metodevurderingen for MS.

Roche sendte 29. november 2018 et nytt pristilbud på Ocrevus® til behandling av primær progressiv multipel sklerose (PPMS). Prisen er oversendt Statens

legemiddelverk(SLV) for nye beregninger av ICER og budsjettkonsekvenser. Selv om tilbudet er rettet mot innføring i PPMS presiseres det at tilbudspris gjelder ved innføring i PPMS eller RMS. Se vedlagte notat fra Sykehusinnkjøp, datert 6. januar 2019.

Det nye pristilbudet fra Roche er en ytterligere rabatt på [REDACTED] fra pristilbudet gitt 1. mai 2018. Den totale rabatten er [REDACTED] % fra gjeldende maksimal AIP. Oppdaterte beregninger fra SLV viser at dette innebærer en ICER på [REDACTED] x NOK.

I sine beregninger viser Roche til at de har fått oppfølgingsdata for lengre perioder, og mener trenden er at resultatene bedres ved lengre oppfølgingstid. Med en oppfølgingstid på 6,5 år er usikkerheten ved estimatene for kostnad pr QALY ved innføring av Ocrevus® ved PPMS betraktelig redusert. Sykehusinnkjøp har ikke grunnlag for å kunne kvalitetssikre opplysningene fra Roche. SLV kunne legge dataene til grunn for ny vurdering, men det har Roche takket nei til. Sykehusinnkjøp mener derfor at disse opplysningene ikke skal tillegges vekt ved en eventuell ny beslutning. Roche og SLV er ikke enige om hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling med Ocrevus® pr år.

Vurdering fra fagdirektørene

Det nye pristilbudet fra Roche fører ikke til en vesentlig endring av ICER. Forutsetningene Roche legger til grunn for sin argumentasjon kan ikke etterprøves, og forutsetningene er dermed usikre. Nye opplysninger og ny pris er ikke tilstrekkelig til å endre beslutningen som ble tatt i *sak 124-2018*. Ocrevus® innføres ikke nå til behandling av primær progressiv multippel sklerose.

Vedlegg og lenker

1. *Lenke* til metodevurdering ID2016_100 Okrelizumab til behandling av primær progressiv multippel sklerose:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Okrelizumab_PPMS%20-%20Oppdatert%20hurtig%20metodevurdering.pdf
2. *Vedlegg: Notat fra Sykehusinnkjøp datert 6. januar 2019 Nytt pristilbud –Ocrevus til behandling av PPMS*

Til: 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: Hanne Husom Haukeland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 6. januar 2019

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

NYTT PRISTILBUD - OCREVUS TIL BEHANDLING AV PPMS

Det vises til Beslutningsforum 22. oktober 2018 (Sak 124-2018) der det ble besluttet:

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, biotilsvarende og overlevelsestall m.m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt. Det vises til at fagdirektørene i RHF-ene har gitt unntak på gruppenivå for behandling med rituksimab ved multippel sklerose (MS).

1. Okrelizumab (Ocrevus®) innføres ikke til behandling av primær progressiv multippel sklerose
2. Det gjøres en ny vurdering når Folkehelseinstituttet har ferdigstilt den pågående fullstendige metodevurderingen for MS.

Roche sendte 29. november inn et nytt pristilbud på Ocrevus til behandling av PPMS. Prisen er oversendt SLV for nye beregninger av ICER og budsjettkonsekvenser. Selv om tilbudet er rettet mot innføring i PPMS presiseres det at tilbudspris gjelder ved innføring i PPMS eller RMS.

I pristilbudet trekker Roche fram spesielt tre momenter som de mener er viktige for en ny beslutning:

- Nye data – oppfølgingsdata og pasientantall fra MS-registeret
- Reduserte budsjettkonsekvenser som følge av både lavere pasientantall og lavere pris
- Ny lavere pris

Lengre oppfølgingsdata

I følge Roche viser lengre oppfølgingsdata fra fase 3 studien i PPMS, ORATORIO både vedvarende og bedre effekt av behandling med Ocrevus. I tillegg hevder Roche at effekten av Ocrevus er betydelig større for PPMS-pasienter med MR-aktivitet, som er et av kriteriene i indikasjonen til Ocrevus.

Roche viser også til at de har fått tilgang til data med ytterligere oppfølgingstid fra den såkalte “open label extension”-perioden i ORATORIO-studien (ca. 6,5 år total oppfølgingstid, cut-off i januar 2018). Roche har oppdatert resultatene basert på SLV sin base case-analyse, men med ny tilbudspris. I følge Roche er det kun hazard ratio som endres i modellen. Roche mener at trenden er at resultatene bedres med lengre oppfølgingstid og mener at med en oppfølgingstid på 6,5 år er usikkerheten rundt estimatene for kostnad per QALY av innføring av Ocrevus i PPMS betraktelig redusert.

Sykehusinnkjøp har ikke grunnlag for å kunne kvalitetssikre disse opplysningene fra Roche og har spurt Roche om de ønsker at SLV legger dataene til grunn for en ny vurdering. Dette har Roche



respondert negativt på. Sykehusinnkjøp mener derfor at disse opplysningene ikke skal tillegges vekt ved en eventuelt ny beslutning.

Nyere data for pasientantall

Roche viser til i sitt pristilbud at nyere tall fra norsk MS-register viser at 6,5% av de 184 pasientene som fikk MS i 2017 fikk diagnosen PPMS, og at 8,8% av MS-pasientene som er i live i Norge har PPMS. Av total 9736 personer (både i live og ikke i live) registrert i MS-registeret hevder Roche at 12 % er PPMS. I metodevurderingen fra SLV anslås det at andelen PPMS pasienter er et sted mellom 10-20% av alle med MS, dvs. 1100-2200 av 11000 MS pasienter i Norge.

Roche viser også til at indikasjonen ble innsnevret etter at Roche sendte dokumentasjon til metodevurdering til SLV. Indikasjonen som gjelder nå er kun *pasienter med tidlig PPMS mht. sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt og med bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet*. Basert på dette mener Roche at det er i underkant av 20 nye PPMS-pasienter som er aktuelle for behandling med Ocrevus per år. I rapporten fra SLV er dette anslått til 30-80 pasienter.

Roche anslår videre at eksisterende antall PPMS-pasienter som er aktuelle for behandling med Ocrevus på bakgrunn av dette til mellom 100 og 300 pasienter, sannsynligvis i underkant av 200 i 2019 og i overkant av 250 i 2023.

Sykehusinnkjøp har heller ikke grunnlag for å kvalitetssikre Roche sine vurderinger rundt pasientgrunnlag uten at dette ses i sammenheng med metodevurderingen. I oppdaterte budsjettberegninger fra SLV er det *ikke* tatt hensyn til Roche sine betraktninger rundt pasientantall.

Oppdaterte beregninger fra SLV viser at budsjettvirkningen er anslått å være mellom ca. ■■■ millioner og ■■■ millioner NOK med ny tilbudt LIS-pris inkl. mva. (behandlingskostnader inkludert). Dersom kun legemiddelkostnaden (LIS-AUP inkl. mva.) inkluderes i beregningene, er budsjettvirkningen av å innføre Ocrevus antatt å være mellom ca. ■■■ millioner og ■■■ millioner NOK. SLV opplyser at budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Roche skriver også i sitt pristilbud at dersom myndighetene ønsker det, støttes et kriterium hvor bruk av Ocrevus registreres i MS-registeret og hvor Roche dekker et årlig utdrag eller rapport til helseforetakene.

Ny pris

Roche har gitt et pristilbud på ■■■ % ytterligere rabatt fra pristilbudet inngitt 1. mai 2018, total rabatt ■■■ % fra gjeldende maksimal AIP. Oppdaterte beregninger fra SLV viser at dette innebærer en ICER på ■■■ NOK.

Fullstendig metodevurdering av ocrelizumab og rituksimab

Sykehusinnkjøp har tatt initiativ til et møte med FHI for å sørge for at det er oppdaterte og korrekte priser som legges til grunn i metodevurderingen.

Nye avtaler for MS-området trer i kraft 1.3.2019.

Anbudsseminar for MS 16. og 17. januar 2019

16. og 17. januar arrangerer Sykehusinnkjøp anbudsseminar for MS-området. Det vil være naturlig at Ocrevus nevnes på dette seminaret.



Beslutning i sak 124-2018 kan vurderes på nytt når det tilkommer nye opplysninger, f. eks. endring i kostnadseffektivitet



Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), 6. januar 2019

Asbjørn Mack (e.f.)
Forhandlingsleder

Iselin Dahlen Syversen
Rådgiver



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 006- 2019 Alvorlig eosinofil astma behandlingstilbud, ny vurdering - Benralizumab, mepolizumab og reslizumab til behandling av alvorlig eosinofil astma, ny vurdering

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Alvorlig eosinofil astma behandlingstilbud, ny vurdering - Benralizumab, mepolizumab og reslizumab til behandling av alvorlig eosinofil astma, ny vurdering* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Preparatene *Nucala®*, *Cinqaero®* og *Fasenra®* kan innføres til behandling av pasienter med alvorlig eosinofil astma.
2. Dette forutsetter at prisen for de respektive medikamenter er lik eller lavere enn prisen som ble gitt i anbud «LIS 1916 alvorlig eosinofil astma».
3. Medikamentene skal forskrives av spesialist i lungesykdommer.
4. Grunnbehandling og vedlikeholdsbehandling skal følge de norske behandlingsretningslinjene. Evaluering av effekt av behandlingen og vurdering av om behandlingen skal fortsette eller avbrytes skal foretas halvårlig.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - Alvorlig eosinofil astma behandlingstilbud, ny vurdering -
Benralizumab, mepolizumab og reslizumab til behandling av alvorlig
eosinofil astma, ny vurdering

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

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

Alvorlig eosinofil astma behandlingstilbud, ny vurdering - Benralizumab, mepolizumab og reslizumab til behandling av alvorlig eosinofil astma, ny vurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at preparatene Nucala®, Cinquaero® og Fasenra® kan innføres til behandling av pasienter med alvorlig eosinofil astma.

Dette forutsetter at prisen for de respektive medikamenter er lik eller lavere enn prisen som ble gitt i anbud «LIS 1916 alvorlig eosinofil astma».

Medikamentene skal forskrives av spesialist i lungesykdommer.

Grunnbehandling og vedlikeholdsbehandling skal følge de norske behandlingsretningslinjene. Evaluering av effekt av behandlingen og vurdering av om behandlingen skal fortsette eller avbrytes skal foretas halvårlig.

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

Bakgrunn

Tidligere saker

Det er tidligere gjennomført metodevurdering for disse preparatene, og sakene er behandlet i Beslutningsforum i 2018. Det gjelder:

ID2016_089: Mepolizumab (Nucala) som tilleggsbehandling ved alvorlig refraktær eosinofil astma – Beslutningsforum sak 12-2018 [se her](#) og sak 096-2018 [se her](#)

ID2016_055: Reslizumab (Cinquaero) til behandling av alvorlig eosinofil astma Beslutningsforum sak 11-2018 [se her](#)

ID2018_011: Benralizumab(Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma

Beslutningsforum sak 104-2018 [se her](#)

Det ble i sakene henvist til at man ville gjøre en ny vurdering når utfallet av anbudskonkurransen «LIS 1916 alvorlig eosinofil astma» forelå.

For alle de tre preparatene var prisen for høy til at de var kostnadseffektive med populasjonen indikasjonen omfattet. Det ble derfor innført midlertidig bruk med vilkår som begrenset populasjonen. Firmaene tilbød en lavere midlertidig pris i påvente av anbudet.

I forbindelse med anbudskonkurransen «LIS 1916 alvorlig eosinofil astma» mottok Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, tilbud fra GlaxoSmithKline for Nucala®, fra Teva for Cinqaro® og fra AstraZeneca for Fasentra®, se vedlagt notat fra Sykehusinnkjøp datert 13. januar 2019.

Fra notatet til Sykehusinnkjøp HF

Kostnadseffektivitet

Behandlingskostnaden beregnes som legemiddelkostnad, basert på anbefalinger i legemiddelets preparatomtale (SPC), pluss tilleggskostnader. Rangeringen skjer etter behandlingskostnad for de to første årene med behandling. Det vil gi grunnlag for preparatvalg ved oppstart og ved endring av pågående behandling. Statens legemiddelverk (SLV) beregnet i 2018 tilleggskostnadene, og de anses å være uendret i år (tabell fra notatet fra Sykehusinnkjøp):

Gjennomsnittlige årlige tilleggskostnader basert på de to første <u>behandlingsår</u>						
Produkt	<u>Nucala (Mepolizumab)</u>		<u>Fasentra (Benralizumab)</u>		<u>Cinqaero (Rezlizumab)</u>	
Administrasjon	kr	19 591	kr	10 546	kr	30 025
Reise	kr	6 254	kr	3 367	kr	6 254
Tidskostnad pasient	kr	5 654	kr	3 044	kr	6 596
Sum tilleggskostnader	kr	31 499	kr	16 957	kr	42 875

Tabellen nedenfor viser gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnader basert på de to første behandlingsår med maksimalpriser, priser ved midlertidig innføring (dagens priser) og priser tilbudt i anbudet. Siste kolonne viser total kostnad (legemiddel + tilleggskostnader) med anbudspriser (tabell fra notatet fra Sykehusinnkjøp):

Produkt	Maksimal AUP legemiddel	Dagens LIS-AUP legemiddel	AUP anbud legemiddel	AUP anbud total kostnad
Nucala (Mepolizumab)	██████████	██████████	██████████	██████████
Fasentra (Benralizumab)	██████████	██████████	██████████	██████████
Cinqaero (Rezlizumab)	██████████	██████████	██████████	██████████

SLV har sett på analysene av de tre produktene med de nye anbudsprisene. Alvorligheten for gruppen er beregnet til et absolutt prognosetap (APT) på 6-8 QALY.

Klinikerene vurderer legemidlene som faglig likeverdige. Det er noe ulikheter i modellene brukt i metodevurderingene, og det er ikke mulig å vurdere alle preparatene i en modell. [REDACTED]

[REDACTED] Forutsatt noe usikkerhet ved modellene og tilstrekkelig likhet mellom preparatene, ligger antakelig reell ICER et sted mellom de to verdiene SLV har beregnet. Det er i så fall stor sannsynlighet for at alle tre preparatene er kostnadseffektive med de nye rabatterte legemiddelprisene. Den midlertidige godkjenningen for bruk gjelder for en subgruppe med vilkår. De oppdaterte beregningene for kostnadseffektivitet er oppgitt for hele populasjonen. Det er derfor ikke lenger nødvendig å begrense bruken til bruk på spesielle vilkår slik det var da legemidlene ikke var kostnadseffektive.

Budsjettkonsekvens

Det er usikkerhet knyttet til budsjettberegningene. Det er usikkert hvor stor pasientgruppen faktisk vil bli, og prisutviklingen for markedet er usikker. Anslag på totalpopulasjon fra de ulike firmaene og fra klinikere varierer mellom 500 og 2000. SLV har i metodevurderingene regnet på ulike scenarier. Sykehusinnkjøp har oppdatert budsjettkonsekvenstill med de nye anbudsprisene.

Ved utgangen av 2018 brukte totalt ca 300 pasienter disse produktene. Et års legemiddelkostnad med dagens pris (midlertidig LIS-AUP) er [REDACTED] millioner NOK. Dersom produktene innføres med bakgrunn i anbudsprisene, reduseres legemiddelkostnadene for disse pasientene til [REDACTED] millioner NOK, ved samme volumfordeling mellom produktene. Innføres produktene ikke, vil etablerte pasienter få legemidlene til maksimalpris, som tilsvarer [REDACTED] millioner NOK. Ved å innføre disse produktene uten vilkår forventes det en økning i antall pasienter som vil bli behandlet, men antallet er svært usikkert. Tabellen nedenfor viser kostnadene med og uten tilleggskostnader ved forskjellig antall pasienter. Kostnadene er beregnet med vekting av antall brukere av hvert produkt ut fra dagens bruk og forventet endring i bruk (tabell fra notatet fra Sykehusinnkjøp):

Antall pasienter	Maksimal AUP legemiddel	Maksimal AUP totalkostnad	AUP anbud legemiddel	AUP anbud totalkostnad
300	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
500	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
1000	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2000	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Helseforetakene betaler allerede for behandling til 300 pasienter. Dersom anbudet ikke aksepteres, og at bruken av disse legemidlene ikke vil utvides til nye pasienter, vil helseforetakene betale makspris til pasientene slutter å bruke legemidlene. Denne kostnaden må trekkes fra for å få et anslag for netto budsjettkonsekvens.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingene utført av SLV, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Det er usikkerhet knyttet til hvor mange pasienter som vil bruke preparatene, og prisutviklingen for markedet er usikker. SLV har vurdert kostnadseffektiviteten ved prisene som er tilbudt i anbudet for de tre preparatene, Nucala®, Cinqaero® og Fasenra®, og konkludert med at det er stor sannsynlighet for at alle preparatene er kostnadseffektive ved disse prisene. Det har manglet effektive behandlingstilbud til pasienter med de mest alvorlige tilstandene. Det er ønskelig at pasienter med alvorlig eosinofil astma kan tilbys behandling med disse medikamentene.

Vedlegg og lenker

1. Notat fra Sykehusinnkjøp, datert 13. januar 2019.
2. Lenker til metodevurderingsrapport for de tre preparatene:

ID2016_089 Mepolizumab (Nucala®):

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Mepolizumab_Nucala%20%20hurtig%20metodevurdering.pdf

ID2016_055 Reslizumab(Cinqaero®):

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_055_Hurtig%20metodevurdering.pdf

UD2018_011Benralizumab(Fasenra®):

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Benralizumab_%20Fasenra%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf

Til: Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
 Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Jan Christian Frich
 Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
 Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu
 Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukeland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 13. januar 2019

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

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

ID2016_055: Reslizumab (Cinqaero) til behandling av alvorlig eosinofil astma

ID2018_011: Benralizumab (Fasenra) til behandling av alvorlig eosinofil astma

Beslutningsforum har i tidligere saker for preparatene Nucala (Sak 12-2018/Sak 096-2018), Cinqaero (Sak 11-2018) og Fasenra (Sak 104-2018) til behandling av alvorlig eosinofil astma henvist til at man vil gjøre en ny vurdering når utfallet av anbudskonkurransen «LIS 1916 alvorlig eosinofil astma» foreligger. Prisene for alle legemidlene var for høye til at produktene ble kostnadseffektive med populasjonen indikasjonen omfattet. Det ble derfor innført midlertidig bruk med vilkår som begrenset populasjonen.

Kostnadseffektivitet

Behandlingskostnaden beregnes som legemiddelkostnad basert på anbefalte doseringer i legemiddelets preparatomtale (SPC), pluss tilleggskostnader angitt i tabell under. Rangeringen skjer etter behandlingskostnad for de to første årene med behandling. Dette vil gi grunnlag for preparatvalg ved oppstart og endring av pågående behandling. Tilleggskostnadene Legemiddelverket beregnet i 2018 anser vi som uendret i år.

Gjennomsnittlige årlige tilleggskostnader basert på de to første behandlingsår						
Produkt	Nucala (Mepolizumab)		Fasenra (Benralizumab)		Cinqaero (Rezlizumab)	
Administrasjon	kr	19 591	kr	10 546	kr	30 025
Reise	kr	6 254	kr	3 367	kr	6 254
Tidskostnad pasient	kr	5 654	kr	3 044	kr	6 596
Sum tilleggskostnader	kr	31 499	kr	16 957	kr	42 875

I forbindelse med anbudskonkurransen «LIS 1916 alvorlig eosinofil astma» har Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler, mottatt tilbud fra GlaxoSmithKline, Teva og AstraZeneca for hhv. Nucala, Cinqaero og Fasenra. Tabellen nedenfor viser gjennomsnittlige årlige legemiddelkostnader basert på de to første behandlingsår med maksimalpriser, priser ved midlertidig innføring (dagens priser) og priser tilbudt i anbudet. Siste kolonne viser total kostnad (legemiddel + tilleggskostnader) med anbudspriser.



Produkt	Maksimal AUP legemiddel	Dagens LIS-AUP legemiddel	AUP anbud legemiddel	AUP anbud totalkostnad
Nucala (Mepolizumab)	████████	████████	████████	████████
Fasenra (Benralizumab)	████████	████████	████████	████████
Cinqaero (Rezlizumab)	████████	████████	████████	████████

Legemiddelverket har sett på analysene av de tre produktene med de nye anbudsprisene. De uttaler at alvorligheten for gruppen ██████████

Klinikerne vurderer legemidlene som faglig likeverdige. Hvis man forutsetter noe modellusikkerhet og tilstrekkelig likhet mellom preparatene, ligger antagelig reell ICER et sted i mellom de to Legemiddelverket har regnet ut. I så tilfelle er det stor sannsynlighet for at de alle er kostnadseffektive med de nye rabatterte legemiddelprisene.

Den midlertidige godkjenningen for bruk gjelder for en subgruppe med vilkår. De oppdaterte kostnadseffektivitetsresultatene er oppgitt for hele populasjonen. Det vil si at vilkår ikke lengre er nødvendig for å begrense bruken slik det var når legemidlene ikke var kostnadseffektive.

Budsjettkonsekvens

Det er usikkerhet knyttet til budsjettberegningene. Særlig gjelder dette for 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 i metodevurderingen regnet på ulike scenarier. Sykehusinnkjøp har oppdatert dem med de nye anbudsprisene.

Ved utgangen av 2018 var det ca 300 pasienter totalt som brukte disse produktene. Et års legemiddelkostnad med dagens pris (midlertidig LIS-AUP) er █████ millioner. Dersom produktene innføres med bakgrunn i anbudsprisene reduseres legemiddelkostnadene til █████ millioner med samme volumfordeling mellom produktene. Innføres produktene ikke, vil etablerte pasienter få legemidlene til maksimalpris som tilsvarer █████ millioner.

Ved å innføre disse produktene uten vilkår forventes det økning av antallet som vil behandles, men som ovenfor nevnt er antallet svært usikkert. Tabellen nedenfor viser kostnadene med og uten tilleggskostnader ved forskjellig antall pasienter. Kostnadene er beregnet med vekting av antall brukere på hvert produkt ut fra dagens bruk og forventet endring i bruk.

Antall pasienter	Maksimal AUP legemiddel	Maksimal AUP totalkostnad	AUP anbud legemiddel	AUP anbud totalkostnad
300	████████	████████	████████	████████
500	████████	████████	████████	████████
1000	████████	████████	████████	████████
2000	████████	████████	████████	████████



Helseforetakene betaler allerede for 300 pasienter. Dersom tilbudet ikke aksepteres og at bruk av disse legemidlene ikke lenger vil gjelde nye pasienter, vil helseforetakene betale makspris til pasientene slutter å bruke legemidlene. Denne kostnaden må trekkes fra for å få et anslag for netto budsjettkonsekvens.

Oppsummering

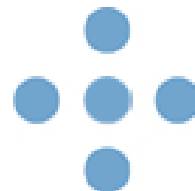
Nucala, Cinquaero og Fasenra har midlertidig godkjenning til bruk med vilkår frem til det er etablert et tilbud for preparatene. Anbudsprisene vil være grunnlag for en revurdering av kostnadseffektiviteten og en endelig beslutning om produktene kan innføres til bruk i spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har vurdert kostnadseffektiviteten med anbudsprisene.

Det er stor sannsynlighet for at alle preparatene er kostnadseffektive med de nye rabatterte legemiddelprisene uten vilkår for bruken.

Mvh

Asbjørn Mack
Forhandlingsleder

Tommy Juhl Nielsen
Seniorrådgiver



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 007- 2019 XELJANZ TIL BEHANDLING AV ULCERØS COLITT, EVENTUELL REVURDERING AV BESLUTNING PÅ GRUNN AV ØKT PRIS

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Xeljanz til behandling av ulcerøs colitt, eventuell revurdering av beslutning på grunn av økt pris* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Leverandøren har økt prisen betydelig etter at indikasjonen ulcerøs colitt ble innført i Beslutningsforum sitt møte 22. oktober 2018, jf. sak 121-2018. Det må vurderes om beslutningen skal vurderes på nytt basert på at prisen er økt i strid med det som vanligvis godtas. Alternativt må det vurderes om beslutningen skal vurderes på nytt basert på at økt pris endrer kostnadseffektiviteten vesentlig.

Det er ved oversendelsen til sekretariatet for Beslutningsforum opplyst om at det er bedt om ny ICER fra Statens legemiddelverk. Denne vil bli tilgjengelig til møte i Beslutningsforum.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - Xeljanz til behandling av ulcerøs colitt, eventuell revurdering av beslutning på grunn av økt pris

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

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

Tofacitinib (Xeljanz®) til behandling av ulcerøs colitt, eventuell revurdering av beslutning på grunn av økt pris

Beslutningsforum for nye metoder gjorde 22.10.2018 følgende beslutning i sak (sak 121-2018):

1. Tofacitinib (Xeljanz®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, tapt respons, eller er intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel.
2. Det forutsettes at legemidlet Tofacitinib (Xeljanz®) inngår i neste anbud.

Beslutningen bygget på priser i LIS TNF BIO 1806-anbudet. I LIS TNF BIO 1906-anbudet som trer i kraft 1. februar 2019 ble prisen på Xeljanz økt med over █%. Ofte, men ikke alltid, står følgende setning i beslutningen: «Dette forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlag for denne beslutningen.» Det stod ikke i denne beslutningen.

Leverandøren har ikke forstått det slik at prisen på Xeljanz ikke kan være høyere enn beslutningsprisen for den nye indikasjonen og synes informasjonen om dette har vært for dårlig. █

█ Leverandør mener fortsatt at godkjenningsprisen for ulcerøs colitt ikke betyr et pristak siden det ikke ble nevnt i beslutningen. De er derfor ikke interessert i å senke prisen og opprettholder pristilbud med 2019-nivå prisen som innebærer drøyt █% prisøkning.

I beslutningen stod også denne teksten:

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

Leverandøren har økt prisen betydelig etter at indikasjonen ulcerøs colitt ble innført i Beslutningsforum. Prisøkningen endrer kostnadseffektiviteten og er grunnlag for å kunne vurdere beslutningen på nytt.

Årskostnaden for Xeljanz® er [redacted] og kostnaden er avhengig av dosering. Tabellen viser kostnader med 2018 pris som var grunnlag for beslutning.

Dosering ulcerøs colitt:	LIS-AUP 1. år	LIS-AUP 2. år	2 år
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tilsvarende priser for andre produkter til ulcerøs colitt i LIS TNF BIO 1806.

	LIS-AUP 1. år	LIS-AUP 2. år	2 år
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

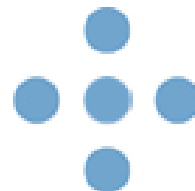
Tabellen viser kostnader i LIS TNF BIO 1906 som gjelder fra 1.februar.

Dosering ulcerøs colitt:	LIS-AUP 1. år	LIS-AUP 2. år	2 år
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tilsvarende priser for andre produkter til ulcerøs colitt i LIS TNF BIO 1906.

	LIS-AUP 1. år	LIS-AUP 2. år	2 år
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Leverandøren har økt prisen betydelig etter at indikasjonen ulcerøs colitt ble innført i Beslutningsforum. Det må vurderes om beslutningen skal vurderes på nytt basert på at prisen er økt i strid med det som vanligvis godtas. Alternativt må det vurderes om beslutningen skal vurderes på nytt basert på at økt pris endrer kostnadseffektiviteten vesentlig.



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 008–2019 Panobinostat (Farydak®) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma). ID2014_040

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Panobinostat (Farydak®) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Panabinostat (Farydak®) kan innføres til behandling i tredje linje eller senere av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma) i kombinasjon med bortezomib og deksametason.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - ID2014_040 Panobinostat(Farydak®) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

Unntatt offentlighet:

ID2014_040 Panobinostat(Farydak®) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multipel myeloma)

Anbefaling fra fagdirektørene

Panabinostat(Farydak®) kan innføres til behandling i tredje linje eller senere av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multipel myeloma) i kombinasjon med bortezomib og deksametason.

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

Bakgrunn

Bestillerforum ga Statens legemiddelverk(SLV) i oppdrag å metodevurdere dette legemiddelet i forbindelse med overføring av finansieringsansvaret for en gruppe kreftlegemidler til de regionale helseforetakene fra 1. mai 2017.

SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av firma Novartis og godkjent preparatomtale. Det er gjort en forenklet vurdering. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen residiverende og refraktær myelomatose: Myelomatose (benmargskreft, multipelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av plasmaceller i benmargen. Plasmaceller er B-lymfocytter spesialisert for produksjon av immunoglobuliner. Man antar at den maligne transformasjonen skjer i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. Per i dag finnes ikke kurativ behandling for myelomatose.

Myelomatose inndeles i ulike stadier. Denne metodevurderingen er avgrenset til residiverende og/eller refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderer bortezomib og et immunmodulerende middel.

Forekomst av myelomatose: Myelomatose er, etter lymfom, den vanligste hematologiske kreftsykdommen i Norge. I 2016 ble det diagnostisert 429 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 246 menn og 183 kvinner. Omtrent 15 % av pasientene er under 60 år og ca. 25 % er mellom 60–65 år. Færre enn 2 % er under 40 år ved diagnosetidspunkt. Fem års relativ overlevelse for kvinner er 47,3% og for menn 44,4% fra diagnosetidspunktet (i perioden 2009-2013). Parabinostat+ bortezomib + deksametason (PanBD) skal benyttes i 3. linje behandling eller senere. Tall fra Reseptregisteret viser et stabilt pasientantall som behandles med PanBD. Det var 25 pasienter i 2016 og 26 i 2017. Etter 2017 synes færre pasienter å bli behandlet med parabinostat (Farydak®).

Dokumentasjon for å vise relativ effekt av panabinostat: Panabinostat(Farydak®) fikk markedsføringstillatelse i Norge 28-08-2015 til behandling av tilbakevendende og behandlingsrefraktær myelomatose hos pasienter som har fått minst 2 tidligere behandlingsregimer inkl. bortezomib og et immunmodulerende legemiddel. Dokumentasjonsgrunnlaget for sikkerhet og effekt ved godkjenning av panabinostat (Farydak®) er basert på en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert, multisenter fase III-studie (PANORAMA I) og en enarmet, åpen, multisenter fase II-studie (Studie DUS71 – PANORAMA II).

Alvorlighetsgrad og prognosetap: Gjennomsnittsalder i Panorama-I studien var 61 år. Klinikere legemiddelverket har vært i kontakt med har antydnet at pasientene er noe eldre, et sted mellom 65 og 70 år. Alvorlighetsberegningen i hurtig metodevurdering for karfilzomib (Kyprolis®) f.o.m. 3. linje tok utgangspunkt i en gjennomsnittsalder på 71 år. Legemiddelverket mener derfor at gjennomsnittsalder for norske pasienter med myelomatose som er aktuelle for behandling med PanBD mest sannsynlig vil være i intervallet 65-71 år. Legemiddelverket har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad i denne metodevurderingen og tar utgangspunkt i alvorlighetsberegningen brukt ved metodevurderingen av karfilzomib (Kyprolis®). Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8-12 QALY.

Behandling av myelomatose: Det er i 2016 utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av myelomatose. De er for tiden under revurdering. Behandlingsretningslinjer for myelomatose er også beskrevet i Oncolex. Formålet med behandling er å kontrollere sykdommen, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen. Valg av behandling ved tilbakefall vil avhenge av flere faktorer, f.eks. pasientens alder, komorbiditet, beinmargsfunksjon, nyrefunksjon, respons på og toleranse for tidligere behandling. Det finnes i dag mange medikamenter og kombinasjoner for behandling ved tilbakefall. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange

behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Mellom fem og ti behandlingslinjer er ikke uvanlig.

Behandling med panabinostat

Indikasjon: PanBD er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer inkludert bortezomib og et immunmodulerende legemiddel.

Virkningsmekanisme: Panobinostat(Farydak®) er en histondeacetylase (HDAC)-hemmer som hemmer den enzymatiske aktiviteten av HDAC ved nanomolare konsentrasjoner. HDAC katalyserer avspalting av acetylgrupper fra lysingrupper på histoner og noen ikke-histonproteiner. Hemmingen resulterer i stans av cellyklus og/eller apoptose av enkelte transformerte celler.

Dosering: Anbefalt startdose for panobinostat(Farydak®) er 20 mg, tatt oralt én gang daglig, på dag 1, 3, 5, 8, 10 og 12 i en 21-dagers syklus. I første omgang bør pasienter behandles i åtte sykluser, men det anbefales at pasienter med klinisk nytte fortsetter behandlingen i ytterligere åtte sykluser. Den totale behandlingstiden er opptil 16 sykluser (48 uker). Panobinostat (Farydak®) administreres i kombinasjon med bortezomib og deksametason. Den anbefalte dosen av bortezomib er 1,3 mg/m² gitt som en injeksjon, mens den anbefalte dosen av deksametason er 20 mg tatt oralt.

Bivirkninger: De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene er diaré, tretthet, kvalme og oppkast. Behandlingsrelatert hematologisk toksisitet inkluderte trombocytopeni, anemi, nøytropeni og lymfopeni. Hjerteproblemer (oftest atrieflimmer, takykardi, palpitasjoner og sinustakykardi), evt synkope kan forekomme.

Legemiddelverkets vurdering av relevant sammenligningsalternativ

Basert på godkjent bruksområde for panobinostat, gjeldende kliniske retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter er det vanskelig å velge et sammenligningsalternativ for panobinostat. Panobinostat (Farydak®) er den eneste HDAC-hemmer til behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose. I følge klinikere blir panobinostat (Farydak®) svært lite brukt i praksis. Dersom det brukes, er det gjerne senere enn i 3. linje fordi det er andre og bedre medisiner som vil bli brukt først. Siste linje er en mer sannsynlig plassering, da det betraktes som en medikamentkombinasjon med liten effekt og betydelige bivirkninger.

SLV erkjenner utfordringer i senere behandlingslinjer for behandling av myelomatose, og mener at det ikke er medikamenter som vil bli fortrent av panobinostat, siden panobinostat har vært brukt i Norge i noen år og har funnet sin plass i behandlingslinjen. På denne bakgrunn mener SLV at riktig sammenligningsalternativ for panobinostat trolig er best supportive care (BSC). Det vil være svært begrenset klinisk dokumentasjon som evt. kan belyse kostnadseffektiviteten ved bruk av panobinostat (Farydak®) så langt ut i behandlingsforløpet. SLV har derfor ikke etterspurt en slik helseøkonomisk analyse.

Effektdokumentasjon: Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på en randomisert fase III-studie (Panorama 1) som inkluderte pasienter med residiverende og/eller refraktær myelomatose (RRMM), som tidligere hadde fått 1-3 behandlingslinjer. Panobinostat, i kombinasjon med bortezomib og deksametason (PanBD) ble sammenlignet med placebo + bortezomib + deksametason. I den forhåndsspesifiserte undergruppen av pasienter som tidligere var behandlet med bortezomib og et immunmodulerende legemiddel var median progresjonsfri overlevelse (95 % KI) 12,5 måneder (KI 7,26, 14,03) i armen med PanBD og 4,7 måneder (KI 3,71, 6,05) i armen med placebo + bortezomib + og deksametason. Denne metodevurderingen omfatter bruk til denne undergruppen av pasienter.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet: Novartis har levert en helseøkonomisk analyse hvor PanBD sammenlignes med pomalidomid + deksametason (PomD). Den økonomiske modellen er en kost-nytte-analyse (CUA) basert på effektestimater fra en nettverksmetanalyse (NMA) og en ujustert indirekte sammenligning. Disse vurderes å ha for høy usikkerhet til at resultatene kan benyttes i en CUA. SLV velger derfor å ikke gå videre med en vurdering av den økonomiske modellen levert inn av Novartis, og har dermed heller ikke vurdert kostnadseffektivitet av PanBD.

Budsjettkonsekvenser: PanBD er allerede tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten, og er per i dag en godt etablert behandling i siste linje, ifølge klinikere. Tall fra Reseptregisteret viste et stabilt pasientantall som brukte panabinostat (Farydak®) i 2016 (25 pasienter) og i 2017 (26 pasienter). Omsetningen av Farydak® var på 4,5 millioner NOK (maks AUP) i 2017.

SLV mener riktig sammenligningsalternativ er best supportive care (BSC). Det er ikke gjort budsjettberegninger mot dette alternativet. Gitt det stabile, begrensede pasientgrunnlaget og klinikerens uttalelser antas det at kostnadene vil være på linje med dagens kostnader for denne behandlingen i det femte budsjettåret. Generisk konkurranse for bortezomibe (Velcade®) vil kunne gi budsjettbesparelser på sikt, men det er usikkert hvor store.

Legemiddelverkets totalvurdering

Det er stor usikkerhet i innlevert effektdokumentasjon og vanskelig å danne seg en oppfatning av effekt og bivirkninger av PanBD sammenliknet med behandlingsalternativet som er valgt i analysen. Legemiddelverket har derfor ikke gått videre med den helseøkonomiske modellen og heller ikke beregnet kostnadseffektivitet for PanBD.

Klinikere SLV har vært i kontakt med mener medikamentkombinasjonen har liten effekt og betydelige bivirkninger, men vurderer at behandlingen har en plass i siste linje for noen få pasienter. Det er derfor sannsynlig at panobinostat ikke vil fortrenge andre legemidler, men at riktig sammenligningsalternativ for panobinostat trolig er best supportive care (BSC).

Panobinostat(Farydak®) har vært tilgjengelig etter blåreseptordningen, individuell refusjon, fram til våren 2017 da finansieringsansvaret ble overført til spesialisthelsetjenesten. Behandlingen er et etablert behandlingstilbud i sene behandlingslinjer for et begrenset antall pasienter, og det forventes at aktuelt pasientantall fortsatt vil være lavt fremover.

Panabinostat (Farydak®) er den eneste HDAC-hemmeren godkjent for behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose i Norge. Legemiddelet brukes hovedsakelig i senere behandlingslinjer, og kan være et nyttig behandlingalternativ for pasienter med få eller ingen andre behandlingsmuligheter.

Farydak® er allerede tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten, og er per i dag en godt etablert behandling som siste- linjebehandling av myelomatose. Salget er stabilt og forventes å ligge på ca 3-4 millioner kroner årlig. En positiv beslutning fra Beslutningsforum forventes ikke å øke salget.

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.

Farydak® er den eneste HDAC-hemmeren godkjent for behandling av residiverende og/eller refraktær myelomatose i Norge. Legemiddelet brukes hovedsakelig i senere behandlingslinjer og kan være et nyttig behandlingalternativ for pasienter med få eller ingen andre behandlingsmuligheter.

Farydak® er allerede tatt i bruk i spesialisthelsetjenesten, og er per i dag en godt etablert behandling som siste- linjebehandling av myelomatose. En positiv beslutning fra Beslutningsforum forventes ikke å øke bruken av preparatet. Farydak® er et etablert behandlingalternativ som norske myelomatosepasienter fortsatt bør få tilgang til når andre legemidler har sviktet.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. Det er usikkerhet i analysene.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja. Det er usikkerhet i analysene.

	Metode	Kommentar
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?	Ja. Patenten for et av medikamentene i kombinasjonen - Velcade® (bortezomib)- er i ferd med å gå ut, og det forventes reduserte kostnader til dette medikamentet. Det forventes en reduksjon i budsjettkonsekvens, men det er usikkert hvor stor denne vil være.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må endres slik at de er i samsvar med Beslutningsforums beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Metodevarsel
4. Lenke til rapport:

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

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 18. desember 2018

Sak til beslutning:

ID2014_040 Panobinostat (Farydak) til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma). Kombinasjon med bortezomib og deksametason.

Herved oversendes hurtig metodevurdering (forenklet vurdering) utarbeidet av Statens legemiddelverk, datert 29.10.2018 med tittel «Panobinostat (Farydak) til behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma). Kombinasjon med bortezomib og deksametason.», ID2014_040.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt rapporten fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har den 17.12.18 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Rådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

2014_040 Behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma). Kombinasjon med bortezomib og deksametason.

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	05.11.2014 Avbestilt 27.04.2015 pga finansieringsansvar da ikke i RHF-ene
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	24.02.2017 –pga overføring av finansieringsansvar til RHF-ene fra 01.05.2017.
Kontakt med produsent opprettet	24.04.2017
Dokumentasjon mottatt	24.10.2017
Start metodevurdering	
Fagekspert kontaktet første gang	05.01.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	29.10.2018
Dato for klarert i Bestillerforum	18.12.2018
Dato mottatt i RHF-ene	18.12.2018
Dato for supplerende opplysninger	19.02.2018
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	3 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	370 dager, hvorav 3 dager ventet på flere opplysninger fra firma

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

2014_040 Behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multippel myeloma). Kombinasjon med bortezomib og deksametason.

Hurtig metodevurdering

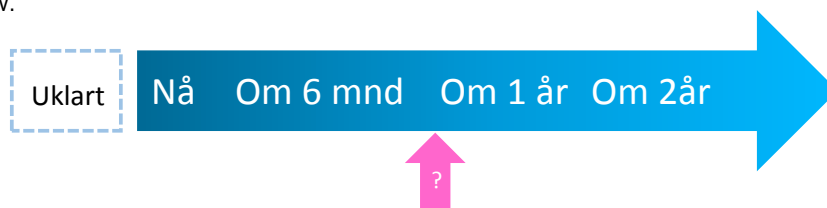
1014 Panobinostat (Farydak) i behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multipel myeloma)

Legemiddel, behandling, hud, kreft, spesialisthelsetjenesten

Panobinostat/ Farydak/- (Novartis)

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv:



Produsenten ([Novartis](#)) har søkt om markedsføringstillatelse i EU i behandling av tilbakevendende eller refraktær myelomatose (multipel myeloma) (dette varselet). Panobinostat undersøkes også for effekt hos pasienter med Hodgkin's lymfom, akutt myloid leukemi, ikke-småcellet lungekreft, brystkreft og flere andre kreftformer.

Status for dokumentasjon

Metodevurdering

Metoden er ikke tidligere vurdert i Norge. Metoden er under vurdering gjennom [Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten](#) som hurtig metodevurdering (ID2014_040).

Vi identifiserte en engelsk «tidlig vurdering» publisert i 2012 (se kilde nedenfor).

Publisert forskning

Fagfellevurderte og publiserte resultater omfatter fase II studien PANORAMA-II (NCT01083602).

Registrerte og pågående studier

Fase II studien PANORAMA-II og fase III studiene PANORAMA-I pågår fortsatt. I studiene prøves panobinostat i kombinasjonsterapi med bortezomib + dexametason i behandling av pasienter med tilbakevendende multiple myelom som til tross for behandling. Resultater for total overlevelse (OS) foreligger ikke per dags dato

Intervensjon/kontrollgruppe (forventet antall deltagere)	Studienummer ¹	Forventet ferdigstilt
Panobinostat+bortezomib+dexametason/ placebo+bortezomib+dexametason (768) ²	NCT01023308	Mars 2015
Panobinostat+bortezomib+dexametason (55)	NCT01083602	Desember 2013

¹ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov, ²Studien er en randomisert kontrollert studie (RCT)

Beskrivelse av den nye metoden, aktuell pasientgruppe og dagens tilbud

Metoden

Panobinostat er en pan-deacetylase hemmer (DACi) med aktivitet mot histon deacetylase enzymer, som er en viktig komponent i signalveien til kreftceller. DACi er en ny klasse kreftlegemidler som er rettet mot epigenetiske endringer via modulering av genuttrykk. Panobinostat har flere forskjellige virkemekanismer som leder til anti-tumor effekter ved induksjon av celledød (apoptose), autofagi og differensiering, cellesyklus stopp, og hemming av tumor vaskularisering.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

I 2012 ble det diagnostisert 383 nye tilfeller av myelomatose i Norge. Sykdommen har en litt høyere frekvens hos menn enn kvinner. Omtrent 15 % av pasientene er over 60 år og ca 25 % er i alderen 60-65 år. Mindre enn 2 % er under 40 år ved diagnosetidspunktet

Alvorlighetsgrad

I de fleste tilfeller er myelomatose fortsatt en uheldelig sykdom. Gjennomsnittlig overlevelse er 3-5 år. Enkelte pasienter kan leve 5-10 år med god livskvalitet med standard behandling.

Dagens tilbud

Dagens behandling har som mål å forlenge livet og øke pasientens livskvalitet. Valg av behandlingsmetode styres blant annet av pasientens alder og helsetilstand, tidligere behandlinger samt sykdommens utbredelse og komplikasjoner.

For pasienter under 65 år tilbys høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte. Ettersom median alder for diagnose er 70 år, vil mange pasienter ikke tilbys denne type behandling. Aktuelle antimyelom-medikamenter som melfalan, prednisolon dexametason, bortezomib, cyklofosamid, thalidomid og lenalidomid i ulike kombinasjoner er aktuelt ved tilbakefall. Det er ingen kjent optimal rekkefølge for behandlingsregimene og praksis bygger hovedsakelig på skjønn, tradisjoner og lavere rangerte studier.

Forventet helsegevinst, risiko, kostnader og andre mulige egenskaper (ikke vurdert)

Klinisk effekt

Resultater fra fase I og fase II studier tyder på at kombinasjonen panobinostat+bortezomib+dexametason hos pasienter med relapserende eller refraktær myelomatose har god respons. I fase III studien ble det rapportert en signifikant progresjonsfri overlevelse mellom behandlingsarmene (10,2 måneder versus 7,5 måneder).

Risiko/bivirkninger

Effekt og sikkerhet av panobinostat i kombinasjon med bortezomib og dexametason er evaluert i en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert fase III studie. De vanligste ikke-hematologiske bivirkningene inkluderte diare, utmattelse, kvalme og oppkast. Hematologiske bivirkninger var mer vanlige i panobinostat-gruppen enn i placebo-gruppen, dette inkluderte bivirkninger som trombocytopeni, lymfopeni og nøytropeni.

Kostnader

Kostnadene av panobinostat er ikke kjent.

Andre konsekvenser

Det vil være behov for å oppdatere de nasjonale faglige retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer.

Metode for utforming av varsel og hovedkilder til informasjon

Varslet er basert på gjennomgang av utvalgte kilder, søk etter registrerte studier i [ICTRP](#) databasen og gjennomgang av produsentenes hjemmesider. Metoden er beskrevet under [Prosedyrer MedNytt](#). Vi har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk og vi har ikke vurdert kvaliteten av dokumentasjonen.

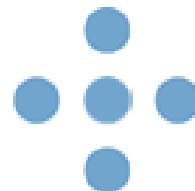
Hovedkilder er:

1. [Panobinostat \(Faridak\) for relapsed or refractory multiple myeloma](#)
2. New drugs online: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4922 (sjekket 16.12.2014)

Første varsel 08.10.2014

Siste oppdatering 16.12.2014

Metoden følges. Omtalen oppdateres etter behandling av hurtig metodevurdering (ID2014_040) i Beslutningsforum for Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 009–2019 Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser – en fullstendig metodevurdering ID2017_036

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2017_036 Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser – en fullstendig metodevurdering 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, mv) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser kan tas i bruk når det er hensiktsmessig.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - ID2017_036 Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser – en fullstendig metodevurdering

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

Unntatt offentlighet:

ID2017_036 Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser – en fullstendig metodevurdering

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser kan tas i bruk når det er hensiktsmessig.

Bakgrunn

Psykiske lidelser og rusbrukslidelser er utbredt i den norske befolkningen. Lidelsene bidrar til betydelig helsetap i form av nedsatt arbeidsførhet, økt sykefravær, økt risiko for fysiske lidelser og tidlig død. Kun et fåtall søker behandling for lidelsene. Den teknologiske utviklingen har åpnet for at flere personer som har behov for det, søker hjelp.

Forslaget til metodevurdering ble behandlet i Bestillerforum 22.05 2017:

Sak 79-17 ID2017_036 eMeistring – veiledet internettbehandling ved psykiske lidelser.

Bestillerforum gjorde denne bestilling: *Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet se på muligheten for å levere ett samlet produkt i to deler; en med fokus på effektivitet ved tiltaket og en budsjettkonsekvensanalyse.*

Målsettingen for denne metodevurderingen

Det foreligger flere nyere systematiske oversikter om effekten av veiledet internettbehandling for ulike diagnoser. Målet med denne metodevurderingen var å utarbeide en oversikt over systematiske oversikter som har oppsummert kliniske effekter av terapeutveiledet internettbehandling ved ulike psykiske lidelser hos barn og voksne, og vurdere tilliten til effektestimaterne i de systematiske oversiktene.

I tillegg ble det utført en helseøkonomisk analyse og vurdering av budsjettkonsekvenser av en eventuell innføring av et terapeutveiledet internettprogram («eMeistring») for psykiske lidelser som rutinebehandling i Helse Vest RHF.

Fra metodevurderingen

Oversikt over systematiske oversikter

Det ble gjennomført systematisk litteratursøk i ni databaser. Minst to forskere gikk uavhengig av hverandre gjennom tittel, sammendrag og fulltekstartikler. Følgende kriterier ble lagt til grunn for søkestrategi og artikkelutvelging:

Populasjon:	Voksne med primærdiagnose lett til moderat depresjon og/eller angst, alkoholavhengighet eller søvnforstyrrelse, og psykiske lidelser hos barn og unge
Intervensjon:	Terapeutveiledet internettbehandling på alle plattformer (datamaskin, nettbrett, mobiltelefon)
Sammenlikning:	Behandling ansikt til ansikt, ikke-terapeutveiledet internett-basert behandling, ventelistekontroll
Utfall:	Symptomer, funksjonsnivå, arbeidsførhet, livskvalitet, pasient tilfredshet, negative effekter, ventetid på behandling
Studiedesign:	Systematiske oversikter med høy til middels metodisk kvalitet vurdert ved hjelp av sjekkliste basert på Scientific Quality Assessment of Review, Cochrane EPOC group
Språk:	Engelsk, skandinavisk
Eksklusjonskriterier:	Systematiske oversikter med lav metodisk kvalitet

Relevante systematiske oversikter innen hver diagnose ble kvalitetsvurdert ved hjelp av relevante sjekklister. Tilliten til dokumentasjonen ble vurdert ved hjelp av Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE).

Helseøkonomi: For å sette resultatene i en norsk kontekst, ble det utført en kostnadsminimeringsanalyse fra helsetjenesteperspektiv der «eMeistring», et terapeutveiledet internettprogram for psykiske lidelser som tilbys i Helse Vest RHF, ble sammenlignet med ansikt til ansikt-behandling. I tillegg ble budsjettkonsekvenser av å innføre programmet som rutinebehandling i Helse Vest RHF belyst.

Resultat

Effekt: De systematiske litteratursøkene ga 3684 treff. Etter gjennomgang av litteratursøkene og eksklusjon av ikke relevante oversikter, gjensto 17 systematiske oversikter. Disse ble kvalitetsvurdert. For hver av de relevante diagnosene ble den systematiske oversikten med det nyeste søket og den høyeste metodiske kvalitet inkludert, til sammen seks systematiske oversikter. Kun én av de systematiske oversiktene vurderte utelukkende terapeutveiledet internettbehandling. De andre fem systematiske oversiktene inkluderte studier som undersøkte internettbehandling både med og uten terapeutveiledning. I noen av disse systematiske oversiktene var det gjort egne subgruppeanalyser mellom terapeutveiledet og ikke-terapeutveiledet

internettbehandling. I andre ble det diskutert, og eventuelt kvalitativt undersøkt, om det var forskjell i effekt mellom terapeutveiledet og ikke-terapeutveiledet internettbehandling.

Vurdering

Effekt: Målet med denne metodevurderingen var å vurdere effekt av terapeutveiledet internettbehandling gjennom å gi en oversikt over systematiske oversikter og vurdere tilliten til effektestimatene i disse oversiktene. Gjennomgangen av systematiske oversikter for de ulike diagnosene viste at det er utført mange oversikter av høy metodisk kvalitet. Vurderingen av de inkluderte randomiserte, kontrollerte studiene utført av forfatterne av de systematiske oversiktene, viste at det var variasjon i utførelsen av studiene, og dette resulterte i at tilliten til effektestimatene varierte fra middels til svært lav.

Kun én av de inkluderte systematiske oversiktene inkluderte utelukkende studier med terapeutveiledede internettprogram. I de fem andre systematiske oversiktene varierte graden av terapeutveiledning i de ulike studiene fra ingen terapeutveiledning til stor grad av terapeutveiledning. Det var i hovedsak samsvar i resultater mellom terapeutveiledet internettbehandling og samleresultater for terapeutveiledet og ikke-terapeutveiledet internettbehandling.

Det synes å mangle systematiske oversikter som sammenligner terapeutveiledet internettbehandling med ikke-terapeutveiledet internettbehandling for voksne med depresjon, søvnforstyrrelser eller alkoholavhengighet, og for psykiske lidelser hos barn og unge. Det kan også være nyttig å utføre systematiske oversikter om effektiviteten av tiltaket i klinisk praksis for ulike diagnoser.

Helseøkonomi

Resultatene viser at direkte behandlingskostnader forbundet med veiledet internettbehandling er sammenlignbare med kostnader knyttet til konvensjonell ansikt til ansikt-behandling, til tross for nye merutgifter som drift av plattform. Dette kan tyde på at terapeuter ved veiledet internettbehandling kan behandle flere pasienter eller gi flere konsultasjoner innenfor samme tid. Når reisekostnader er inkludert i kalkylen kan veiledet internettbehandling generere kostnadsbesparelser.

Konklusjon

Hovedbudskapene fra denne fullstendige metodevurderingen (inkludert vurdering av tillit til kvaliteten på foreliggende dokumentasjon) var:

Terapeutveiledet internettbehandling for angst hos voksne ga ved studieslutt:

- Bedre effekt, vurdert som klinisk viktig bedring og reduksjon av angstspesifikke symptomer (lav tillit), og bedre livskvalitet (middels tillit) enn ingen behandling.
- Ingen forskjell i effekt (svært lav tillit) og litt bedre livskvalitet (svært lav tillit) sammenlignet med ikke-terapeutveiledet internettbehandling.
- Ingen forskjell i effekt (lav tillit) og litt bedre livskvalitet (lav tillit) sammenlignet med ansikt til ansikt-behandling.

- Pasientene var i hovedsak fornøyde med behandlingen.
- Negative effekter var mangelfullt rapportert.

Internettbehandling med og uten terapeutkontakt sammenlignet med ingen behandling ga ved studieslutt:

- Bedre effekt på symptomlindring og funksjonsnivå enn ingen behandling hos voksne med depresjon, angst eller søvnforstyrrelser og på psykisk helse hos barn og unge. Dette var også tilfelle for studenter som misbrakte alkohol, men ikke hos voksne som misbrakte alkohol. Det var fra middels til svært lav tillit til disse effektestimaterne.

For å sette resultatene i en norsk kontekst, ble det utført en kostnadsminimeringsanalyse for det terapeutveiledede programmet «eMeistring» som tilbys i Helse Vest RHF sammenlignet med ansikt til ansikt-behandling. Det ble funnet at:

- En behandlingsserie med terapeutveiledet internettbehandling koster omtrent like mye som ansikt til ansikt-behandling i direkte kostnader.
- En behandlingsserie med terapeutveiledet internettbehandling er billigere enn ansikt til ansikt-behandling når reisekostnader inkluderes.

Det er usikkert hvilke budsjettkonsekvenser en innføring av terapeutveiledet internettbehandling som rutinebehandling i Helse Vest RHF vil medføre. Økt bruk av veiledet internettbasert behandling kan føre til besparelser i form av reduserte reisekostnader. Det kan også føre til en økning i antall pasienter som får behandling, og dermed gi økte totale kostnader.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i metodevurderingen utført av FHI, prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Det er ikke vist store effektforskjeller mellom terapeutveiledet internettbehandling og ansikt-til-ansikt-behandling ved psykiske lidelser. Behandling via internett synes ikke å ha dårligere effekt enn behandling ansikt-til-ansikt. Det er heller ikke store forskjeller i kostnader ved de ulike behandlingsformene. Pasientpreferanser må være sentrale ved valg av behandlingsform. Pasienter kan foretrekke å kommunisere med terapeuten over internett i stedet for å være i samme rom, det kan være gunstig å slippe belastningen som reiser til terapeut kan innebære. Det anbefales at terapeutveiledet internettbehandling av psykiske lidelser tas i bruk når det finnes hensiktsmessig.

	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?	Ja
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Ja, organisering av tjenesten rundt videoverktøy
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Neppe
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Ikke aktuelt
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Kommentarer fra forslagsstiller
4. Lenke til rapport:

<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Terapeutveiledet%20internettbehandling%20ved%20psykiske%20lidelser%20Rapport%202018.pdf>

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 12. desember 2018

Sak til beslutning: ID2017_036_ Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser - en fullstendig metodevurdering

Herved oversendes fullstendig metodevurderingsrapport utarbeidet av Folkehelseinstituttet datert november 2018 med tittel «**Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser - en fullstendig metodevurdering**».

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har 09.12.2018 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen
Hanna Eikås Klem
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

Logg ID2017_036 Terapeutveiledet internettbehandling ved psykiske lidelser – en fullstendig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.04.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	24.05.2017
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	
Start metodevurdering	15.01.2018
Fageksperter kontaktet første gang	01.06.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	10.04.2018
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDir	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	18. og 22.10.2018
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	27.11.2018
Dato for klarert i Bestillerforum	09.01.2019
Dato mottatt i RHF-ene	09.01.2019
Dato for supplerende opplysninger	02.07.18/30.07.18/22.08.18
Dato for pris gitt	
Dato for oppdatert prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	

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

Kommentarer fra forslagsstiller til Folkehelseinstituttets metodevurdering av veiledet internettbehandling

eMeistring ved Bjørgvin DPS sendte 22.05.2017 inn et forslag til nasjonal metodevurdering for veiledet internettbehandling for Nye Metoder. Bestillerforum RHF besluttet å gjøre en fullstendig metodevurdering, og gav 29.05.2017 Folkehelseinstituttet (FHI) i oppdrag å lage en rapport som omhandler effekt av tiltaket samt en budsjettkonsekvensanalyse. Folkehelseinstituttet utnevnte en prosjektgruppe som utarbeidet en prosjektplan i februar-mars 2018, og rapporten foreligger nå.

Vi ønsker å utdype et par momenter fra rapporten som vi anser som særlig viktige når det gjelder beslutningen om godkjenning av veiledet internettbehandling som psykologisk behandling i norske sykehus.

1. Klinisk kontekst

Rapporten problematiserer følgende i diskusjonsdelen: *Ingen av de inkluderte systematiske oversiktene, har tatt hensyn til setting/tjeneste for internettbasert behandling (54). I tillegg er mange av RCTene utført ved universitetsklinikker som kan antas å ha tilgang til de beste klinikerne og oppfølging i forbindelse med forskningen som normalt ikke finnes i den ordinære helsetjenesten (54). Det vil dermed kunne oppstå en del såkalte 'real-world differences' som er vanskelig å ta høyde for, men hvor man kan anta at effekten vil kunne være noe lavere i praksis (54).*

Samtidig står det senere i rapporten at:

En av de inkluderte systematiske oversiktene fant også at resultatene fra effektstudiene om angst og depresjon var i samsvar med effektiviteten av internettbehandling i rutinemessig praksis (34). Dette kan tyde på at effekten vi fant av internettbehandling i denne metodevurderingen kan være overførbar til klinisk praksis.

Vi er usikker på hvordan dette skal tolkes da det til en viss grad synes som at disse utsagnene står i motsetning til hverandre. Rapporten peker på to norske studier (Nordgreen et al., 2018 og Nordgreen et al., 2018) som ikke er med i de systematiske oversiktene som har vært gjennomgått. Til tross for at en nærmere analyse av disse ligger utenfor mandatet til prosjektgruppen, ønsker vi å fremheve disse da vi anser at studier som sier noe om overførbarheten til ordinær klinikk vil være viktig i en beslutning om hvorvidt man skal innføre en ny metode.

Nordgreen et al., 2018a og Nordgreen et al., 2018b rapporter at veiledet internettbehandling har effekt i ordinær klinisk praksis i norsk psykisk helsevern og at effektene er lik det som er rapportert i randomiserte kontrollerte studier og i de systematiske oversiktene. For eksempel finner de to norske åpne effektivitetsstudiene (Nordgreen et al., 2018a og Nordgreen et al. 2018b) effekter tilsvarende den systematiske oversikten fra Olthuis et al. (2016). Videre er det foretatt tilsvarende effektivitetsstudier i Sverige (samme program som eMeistring) som også har behandlingseffekter tilsvarende det som rapporteres fra de systematiske oversiktene i rapporten (Bergstrom, et al. 2009; El Alaoui, et al. 2015; Hedman, et al. 2014). Resultatene fra disse fem effektivitetsstudiene bør ses i sammenheng med tilliten man har til de ulike litteraturoversiktene (basert på GRADE).

I denne sammenheng anser vi det også som relevant med en drøfting av forskjeller og likheter mellom kunnskapsoppsummeringer for et medikament versus en psykologisk behandling, da det kanskje særlig innenfor psykologisk behandling kan være relevant å se på effektivitetsstudier i tillegg til effektstudier, som er det som oftest rapporteres om i systematiske oversikter.

2. Mål for metodevurdering

Rapporten problematiserer i diskusjonen at forskjeller i pasientpopulasjoner og diagnosesetting kan medføre vansker med å trekke sikre konklusjoner om effekt på ulike diagnoser og pasientpopulasjoner, i tillegg til at forskjeller mellom ulike behandlingsprogram bl.a. når det gjelder behandlingens lengde, antall moduler, grad av terapeutveiledning og ulik programvare medfører usikkerhet omkring hvorvidt det er form eller innhold som skaper variasjoner i effekt. Vi deler denne problemforståelsen. Metoden er relativt ny, måten den leveres på er ulikt og forskningsgrunnlaget varierer sterkt innenfor ulike diagnosegrupper. Det kunne derfor være relevant å se på de elementene vi anser gir høy kvalitet på veiledet internettbehandling (herunder vurdering, utredning, veiledning, tidsbegrensning, ukentlig symptomkartlegging inkludert suicidrisikovurdering, evalueringssamtale med evt. videre henvisning etter endt behandling, langtidsoppfølging og oppfølging av kvalitetsmål). F.eks. vil Andersson et al. (2009) være relevant for å belyse dette.

3. Samfunnsøkonomi

Rapporten spesifiserer at beregningene i den helseøkonomiske evalueringen er utført i helsetjenesteperspektivet, og tar samtidig noen samfunnsøkonomiske aspekter med i diskusjonsdelen. Vi ønsker å fremheve at i tråd med satsingen på pasientens helsetjeneste vil det være av særdeles relevans for befolkningen å være sikret god kvalitet på behandlingene som tilbys, også i psykisk helsevern. Befolkningen er i stor grad tilstede på virtuelle plattformer i sitt dagligliv, f.eks. bank, musikk, Posten, etc. For å kunne møte det økende behovet for helsetjenester må vi jobbe mer effektivt, og ikke ta alle inn på sykehusene for å gjøre behandling. Bruk av teknologi gjennom veiledet internettbehandling legger til rette for andre måter å samhandle på enn ordinær psykologisk behandling. Dermed kan også personer som av ulike årsaker har vegret seg for å gå til ansikt-til-ansikt behandling ha muligheter for å bli bedre. Dette kan igjen bidra til redusert sykemelding, fullført skolegang og økt livskvalitet

for personene og de pårørende, som igjen vil kunne ha positive samfunnsøkonomiske konsekvenser.

4. Særlig relevant litteratur publisert etter at litteratursøket ble avsluttet.

Karyotaki et al 2018 har nylig publisert en studie der en har gjennomgått individuelle pasientdata fra 24 randomiserte kontrollerte studier med til sammen 4889 pasienter med depresjon. Studien skiller seg fra tidligere systematiske oversikter og metaanalyser med at den evaluerer klinisk signifikant bedring hos pasienter som har mottatt veiledet internettbehandling for depresjon. Funnene fra studien viser at av de som fikk veiledet internettbehandling hadde et signifikant flertall betydelig bedring (response) eller tilfriskning (remission). Studien rapporter lav «risk of bias»

5. Vi ønsker å presisere:

- Populasjonen som er omtalt i litteraturgjennomgangen er ikke avgrenset til moderat depresjon og/eller ... (s.6). Studiene omhandler primært mennesker med milde og moderate psykiske lidelser.
- På side 31 står det: «I meta-analysene fant oversiktsforfatterne at alvorligheten av angstspesifikke symptomer i gjennomsnitt var lavere hos intervensjonsgruppen sammenlignet med kontroll-gruppen uten behandling (SMD -1,06 [95 % KI -1,29 til -0,82]).». Det fremkommer ikke om dette var før behandling, etter behandling eller endring fra før til etter behandling.
- På side 79 under «Andre mulige relevante oversikter/studier» er Nordgreen et al 2018a med, men ikke Nordgreen et al., 2018b.

Oppsummering

Innføringen av veiledet internettbehandling som metode vil være med og understøtte seksjon for eMeistring i Helse Bergen sitt ønske å bidra til kvalitet i tjenestene. Vi har også søkt om å bli nasjonal kompetansetjeneste, for på den måten komme hele helsetjenesten og befolkningen til gode gjennom kunnskaps- og kompetansespredning på feltet.

Referanser

Andersson, G., Carlbring, P., Berger, T., Almlöv, J., & Cuijpers, P. (2009). "What makes internet therapy work?" *Cognitive behaviour therapy*, **38**(S1), 55-60.

Bergstrom, J., et al. (2009). "An open study of the effectiveness of Internet treatment for panic disorder delivered in a psychiatric setting." *Nordic Journal of Psychiatry* **63**(1): 44-50.

El Alaoui, S., et al. (2015). "Effectiveness of Internet-Based Cognitive-Behavior Therapy for Social Anxiety Disorder in Clinical Psychiatry." *Journal of Consulting and Clinical Psychology* **83**(5): 902-914.

Hedman, E., et al. (2014). "Effectiveness of Internet-based cognitive behaviour therapy for depression in routine psychiatric care." *Journal of Affective Disorders* **155**: 49-58.

Karyotaki, E., et al. (2018). "Do guided internet-based interventions result in clinically relevant changes for patients with depression? An individual participant data meta-analysis." *Clinical Psychology Review* **63**: 80-92.

Nordgreen, T., Gjestad, R., Andersson, G., Carlbring, P., & Havik, O. E. (2018a). "The effectiveness of guided internet-based cognitive behavioral therapy for social anxiety disorder in a routine care setting." *Internet Interventions*, **13**: 24-29.
<https://doi.org/10.1016/j.invent.2018.05.003>

Nordgreen, T., Gjestad, R., Andersson, G., Carlbring, P., & Havik, O. E. (2018b). "The implementation of guided Internet-based cognitive behaviour therapy for panic disorder in a routine-care setting: effectiveness and implementation efforts." *Cognitive Behaviour Therapy*, **47**(1), 62-75. <https://doi.org/10.1080/16506073.2017.1348389>



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 010–2019 ID2017_054 Abirateron (Zytiga®) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi (ID2017_054)
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2017_054 Abirateron (Zytiga®) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Abirateron (Zytiga®) innføres ikke til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - ID2017_054 Abirateron (Zytiga®) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i

kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

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

ID2017_054 Abirateron (Zytiga®) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi

Anbefaling fra fagdirektørene

Abirateron (Zytiga®) skal ikke innføres til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk(SLV) har utarbeidet en hurtig metodevurdering i henhold til bestilling ID2017_054 «*Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft(mHSPC) i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi*». SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av firma Janssen-Cilag og godkjent preparatomtale, og har vurdert nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av abirateron i henhold til denne bestillingen. Se vedlagte logg for tidsbruk for metodevurderingen. Det legges her fram en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Den opprinnelige tittelen på bestillingen for denne metodevurderingen var «*Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonsensitiv prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi*».

Fra metodevurderingen

Om sykdommen: Kreft i prostata vokser først lokalt i prostatakjertelen, og vil deretter infiltrere gjennom kjertelkapselen og ut i fettvevet rundt. Kreften kan metastasere, og spres til regionale lymfeknuter og videre til fjerne organer. Fjernmetastaser er oftest lokalisert til skjelettet. Utviklingen av sykdommen varierer, og det kan ta opptil 20 år fra celleforandringer starter til utvikling av klinisk kreft. Prognosen ved prostatakreft er påvirket av flere faktorer, inkludert tumorstadium, prostataspesifikt antigen (PSA)-nivå og Gleason-skår¹.

Pasientgrunnlag i Norge: Prostatakreft er den vanligste kreftformen i Norge. Det ble i 2016 registrert 5118 nye tilfeller. 7 % av disse ble registrert som nydiagnostisert med metastatisk hormonsensitiv prostatakreft (mHSPC). Det er estimert at omtrent 25 % av disse har høyrisikosykdom og er uegnet for behandling med docetaxel på grunn av faktorer som høy alder, dårlig allmenntilstand og komorbiditeter. Det totale pasientgrunnlaget av pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxel, og dermed er aktuelle for førstelinjebehandling med abirateron anslås å være ca 100 nye pasienter per år.

Alvorlighet og prognosetap: SLV vurderer at nydiagnostisert høyrisiko mHSPC er alvorlig. Beregning av alvorlighetsgrad ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca 7 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis: Dersom allmenntilstand og komorbiditet tilsier at det er mulig og forsvarlig, er standardbehandling i norsk klinisk praksis i dag docetaxel i kombinasjon med androgensuppressiv terapi (ADT), gitt i en begrenset periode tidlig i behandlingsperioden. ADT består av enten medikamentell eller kirurgisk kastrasjon. For pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxel, består behandlingen av kun ADT.

Tilgjengelig dokumentasjon av effekt: Janssen-Cilag leverte en nettverksmetaanalyse (NMA) som muliggjør en indirekte sammenligning mellom abirateron(Zytiga®)+ADT og docetaxel+ADT i henhold til den opprinnelige bestillingsordlyden fra Bestillerforum. SLV har vurdert den indirekte sammenligningen med docetaxel som komparator relevant for hele indikasjonen, og har konkludert med at abirateron(Zytiga®) ikke er et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for den totale pasientpopulasjonen med nylig diagnostisert høyrisiko mHSPC. Den innsendte NMA-en kunne ikke dokumentere entydige effektforskjeller mellom abirateron(Zytiga®) og docetaxel, og docetaxel er svært rimelig sammenlignet med abirateron(Zytiga®). Med bakgrunn i dette ble bestillingsordlyden endret til å omfatte en subgruppe pasienter som fremdeles kan ha nytte av behandlingen. Dette er en subgruppe pasienter som av ulike årsaker ikke er egnet for behandling med kjemoterapi.

¹ Gleason-skår: et verktøy for å vurdere pasientens prognose ved hjelp av vevsprøver fra prostata. Gir en skår fra 2 (lav risiko) til 10 (høy risiko).

Effektdokumentasjon for denne analysen er dokumentert gjennom en RCT, og var allerede en del av Janssen-Cilags dokumentasjonspakke.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på den randomiserte, dobbeltblindete fase III-studien LATITUDE, hvor behandling med abirateron i kombinasjon med prednison (AAP) og ADT ble sammenlignet med behandling med ADT alene for pasienter med nydiagnostisert høyrisiko mHSPC. Etter en median oppfølgingstid på 30,4 måneder, viste pasientene i AAP+ADT-gruppen forlenget tid til radiografisk sykdomsprogresjon (rPFS) sammenlignet pasientene i placebo+ADT-gruppen (HR=0,47; 95 % KI, 0,39–0,55; P<0,001). Median rPFS var 33,0 måneder i AAP+ADT-gruppen og 14,8 måneder i placebo+ADT-gruppen. Det ble også vist en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for pasientene som mottok behandling med AAP+ADT sammenlignet med ADT alene (HR=0,62; 95 % KI, 0,51–0,76; P<0,001). Median overlevelse var ikke nådd i AAP+ADT-gruppen og var 34,7 måneder i placebo+ADT-gruppen.

SLV mener at rPFS ikke er det best egnede målet på sykdomsprogresjon for denne metodevurderingen, da den ikke nødvendigvis samsvarer direkte med verken avslutning av pågående behandling, iverksetting av ny behandling eller symptomer som fører til redusert helserelatert livskvalitet. SLV har derfor valgt å bruke «tid til påfølgende behandling» (TST) som mål på sykdomsprogresjon i sin hovedanalyse.

Sikkerhet

Abirateron (Zytiga®) har vært på markedet siden 2011, og har en godt etablert og kjent sikkerhetsprofil. Bivirkningene knyttet til behandling med abirateron som ble observert i LATITUDE-studien samsvarte generelt godt med den kjente bivirkningsprofilen til abirateron. Bivirkninger av grad 3 og 4 som forekom hyppigere i AAP-gruppen sammenlignet med placebogruppen var hovedsakelig relatert til overskudd av mineralkortikoid, og inkluderte hypertensjon (20,3 % vs. 10,0 %) og hypokalemi (10,4 % vs. 1,3 %).

SLV mener at effekt og sikkerhet for totalpopulasjonen nydiagnostisert med høyrisiko mHSPC er godt dokumentert. Studien selekterte ikke spesifikt pasienter som var uegnet for behandling med docetaxsel, og denne subgruppen med pasienter er heller ikke identifisert og analysert blant totalpopulasjonen i studien i etterkant. SLV mener derfor at det er en vesentlig grad av usikkerhet når det gjelder overførbarhet av effekten som ble observert for totalpopulasjonen i studien til subgruppen med pasienter som ikke er egnet for behandling med docetaxsel.

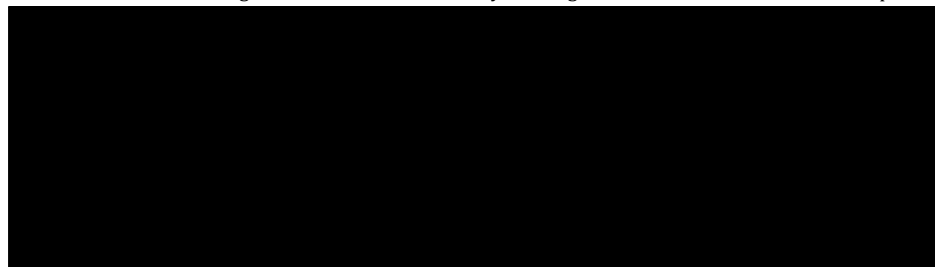
Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert den innsendte analyse og forutsetninger for denne. I sitt «base case» har firmaet lagt til grunn en betydelig prisrabatt for abirateron etter ca. 4 år, som følge av forventet generisk konkurranse. Det er vesentlig usikkerhet knyttet til om, og eventuelt når, det blir generisk konkurranse. SLV er ikke kjent med at det på dette tidspunkt foreligger MT-søknader for eventuelle aktuelle generika. Det er også usikkert hvor stor

prisreduksjon en eventuelt kan forvente. SLV har derfor valgt å se bort fra denne antatte prisbanen i sin hovedanalyse.

SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av abirateron står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen SLV mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse beregnet med maks AUP ekskl. mva. Per pasient. Diskonterte tall



Merkostnad for AAP+ADT sammenliknet med ADT ved å bruke legemiddelets maksimal AUP (ekskl.mva) er:

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

██████████ NOK per vunnet leveår.

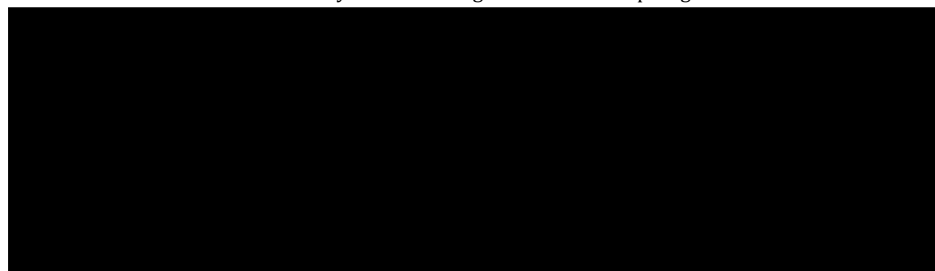
Det foreligger en LIS-pris for flere legemidler, inkludert abirateron, som inngår i analysen. Merkostnad for abirateron sammenliknet med ADT ved bruk av rabatterte priser er:

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

██████████ NOK per vunnet leveår.

Janssen-Cilag's «base case» analyse avviker fra den SLV mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Prisbane og antatte rabatter på legemidler. Diskonterte tall. Per pasient.



Janssen-Cilag har ikke levert analyse basert på maks. AUP ekskl. mva. SLV har beregnet Janssen-Cilag sin innsendte analyse basert på maks. AUP ekskl. mva for å belyse dette. Merkostnad for AAP+ADT sammenliknet med ADT ved å bruke legemidlenes maksimal AUP (ekskl.mva) er: ██████████ NOK

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett: Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med abirateron

(Zytiga®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ■ millioner NOK (maks AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensen beregnet med LIS-pris er ■ millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

SLVs totalvurdering

SLV vurderer at det er en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Det største usikkerhetsmomentet er knyttet til pasientpopulasjonen, siden pasientene i LATITUDE-studien generelt var langt yngre og friskere enn pasientene som kan være aktuelle for førstelinjebehandling med abirateron i norsk klinisk praksis, dvs. de som ikke er egnet for behandling med docetaxel. Dette fører til en vesentlig grad av usikkerhet både med hensyn til størrelsen på effektgevinsten ved behandling med abirateron, og i beregningene av absolutt prognosetap for den aktuelle subgruppen av pasienter. Modelleringen av nytte, bivirkninger og kostnader bidrar med ytterligere usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. SLV mener det er vanskelig å vurdere hvilken innvirkning den samlede usikkerheten har for resultatet av analysen, og om det samlet sett bidrar til en høyere eller lavere merkostnad per vunnet QALY. Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

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. Det er en vesentlig grad av usikkerhet i den helseøkonomiske analysen. Det er vanskelig å vurdere hvilken innvirkning den samlede usikkerheten har for resultatet av analysen, og om det samlet sett bidrar til en høyere eller lavere merkostnad per vunnet QALY. Kostnaden er høy og effekten for den aktuelle pasientgruppe er usikker.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. Det er vesentlig usikkerhet i analysene.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Nei – ikke for den aktuelle undergruppe.

	Metode	Kommentar
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?	Med dagens LIS-pris vil budsjettvirkning være på ca ■ millioner NOK.
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?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til rapport:

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

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 07. januar 2019

Sak til beslutning: ID 2017_054 Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi.

Herved oversendes en metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 18. desember 2018 med tittel **«Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi».**

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.01.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Lilly Shi
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

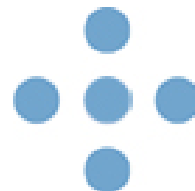
PB 404, 2303 Hamar - Besøksadresse: Grev Wedels plass 5, Oslo
postmottak@helse-sorost.no
www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger **ID2017_054** Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	09.06.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	21.08.2017
Kontakt med produsent opprettet	02.06.2017
Dokumentasjon mottatt	22.05.2018
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	02.08.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	27.09.2018
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	18.12.2018
Dato for klarert i Bestillerforum	07.01.2019
Dato mottatt i RHF-ene	07.01.2019
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	210

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger **ID2017_054** Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko metastatisk hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 011-2019 Afamelanotide (Scenesse®) til behandling av erytropoietisk protoporfyri (EPP) ID2016_048

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2016_048 Afamelanotide (Scenesse®) til behandling av erytropoietisk protoporfyri (EPP) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

Afamelanotide(Scenesse®) innføres ikke til behandling av erytropoietisk protoporphyri(EPP).

Stjørdal, 21. januar 2019.

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat - ID2016_048 Afamelanotide (Scenesse®) til behandling av erytropoietisk protoporfyri (EPP)

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 18. januar 2019

Unntatt offentlighet: Jf. off.lova § 23, 1 ledd.

ID2016_048 Afamelanotide (Scenesse®) til behandling av erytropoietisk protoporfyri (EPP)

Anbefaling fra fagdirektørene

Afamelanotide(Scenesse®) skal ikke innføres til behandling av erytropoietisk protoporfyri(EPP).

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk(SLV) har ferdigstilt en hurtig metodevurdering av afamelanotide(Scenesse®) til behandling av erytropoietisk protoporfyri(EPP). SLV har gjennomført en forenklet hurtig metodevurdering av klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet av Scenesse® i henhold til bestillingen. Dokumentasjonen er levert av legemiddelfirmaet Clinuvel.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen EPP: EPP er karakterisert biokjemisk ved høye nivåer av protoporfyryn IX(PPIX) i røde blodlegemer, plasma og vev, spesielt i huden. Den er forårsaket av mangel på ferrochelatase, det siste enzymet i biosynteseveien for heme. Som et resultat av dette blir det en akkumulering av substratet for dette enzymet(PPIX). Det blir høye nivåer av PPIX i benmargceller, og det fører til akkumulering i røde blodlegemer, plasma, lever og andre vev. Hos disse pasientene – når protoporfyriener som er akkumulert i huden, blir utsatt for lys, sollys eller sterkt kunstig lys, kan det dannes svært reaktive oksygenforbindelser (frie radikaler) som gir en oksidasjonsskade i huden. Dette fører til smertefull hudskade. Ved lyseksposering får pasientene kløe og stikkende smerter i huden. Ved forlenget eksponering kan de få akutte fotosensitivitetsreaksjoner, med rødme, hevelse og smertefull brennende følelse. Pasientene unngår sollys/dagslys. Dette begrenser deres livsførsel og begrenser deres

aktiviteter utendørs. Dette påvirker livskvaliteten negativt, og begrenser også deres sosiale aktiviteter. Absolutt prognosetap(APT) er anslått til 11 QALYs. Estimatenes er noe usikre, men EPP er en alvorlig sykdom som påvirker livskvaliteten i stor grad.

Pasientpopulasjon: EPP er en ultrasjelden sykdom. Clinuvel anslår at 68 individer i Norge har sykdommen, hvorav 37 er identifisert av Nasjonalt senter for porfyrisykdommer (NAPOS) som aktuelle for behandling. Norske klinikere som SLV har kontaktet, opplyser at det er 46 pasienter, og fire av dem er barn. 37-42 pasienter i Norge kan være aktuelle for behandling med afamelanotide(Scenesse®). SLV har brukt gjennomsnittet 39,5 i sine beregninger.

Prevalensen av EPP i Europa er mellom 1:75,000 i Nederland, Nord-Irland og Slovenia og 1:150,000 i Storbritannia. Prevalensen i Norge svarer til en ratio på 1:75,000. Det kan tyde på at det er færre enn ett nytt tilfelle pr år i Norge. SLV har i sine beregninger gått ut fra 0,5 nye tilfeller pr år.

Hovedstudien (CUV039) det vises til i metodevurderingen, er gjennomført på voksne pasienter. Gjennomsnittsalderen på pasientene i CUV039 var ca. 40 år. I følge norske klinikere kan kliniske symptomer opptre fra seks-syv års alder og opp i voksen alder.

Behandling

Afamelanotide virkningsmekanisme: Afamelanotide er en melanocortin-1 receptor agonist. Den virker ved å direkte stimulere melanocytter til å produsere eumelanin, som pigmenterer epidermis og derfor beskytter mot fototoksiske reaksjoner forårsaket av lys.

Behandling: Afamelanotide(Scenesse®) er et implantat som har indikasjon å forhindre fototoksisitet hos voksne pasienter med EPP. Scenesse® er et «orphan drug». Det fikk markedsføringstillatelse under «exceptional circumstances». Det betyr at EMA har akseptert at søker ikke er i stand til å komme med uttømmende data for effekt og sikkerhet under normale bruksbetingelser.

Administrering: Ett implantat administreres hver annen måned før forventet og under pågående eksponering for sollys – dvs fra våren av og til tidlig høst. Tre implantater pr år anbefales, avhengig av hvor lenge man trenger beskyttelse. Maksimalt anbefalt antall er fire per år. Kliniker beslutter total behandlingens lengde.

Bivirkninger: Kvalme (hos ca 19% av pasientene som får behandlingen), hodepine (20%) og reaksjoner på implantatsted (21% - hovedsakelig misfarging, smerte, hematom, rødme). Reaksjonene er oftest milde eller moderate.

Restriksjoner i forskriving: Afamelanotide(Scenesse®) skal bare forskrives av spesialist ved godkjente porfyrisentre, og administreres av lege som er trent og godkjent(akkreditert) av firmaet til å administrere implantatet. Det er ingen anbefalt behandling for EPP. Den eneste måten å unngå symptomer på er å holde huden beskyttet mot direkte sollys gjennom påkledning, være i skyggen, eller ved å bruke spesielle solkremer. Fordi det ikke finnes noen anbefalt behandling for EPP, er det heller

ingen aktiv komparator. Komparatoren er derfor placebo. I kliniske studier er dummy implantater brukt som placebo.

Effektdokumentasjon

Clinuvel har ikke sendt inn klinisk dokumentasjon i henhold til gjeldende retningslinjer. De har ikke gjennomført litteratursøk i relevante databaser. I deres innsendte dokumentasjonspakke, omtalt som «pricing application», nevnes at klinisk nytte av medikamentet er vist i fire placebokontrollerte studier - CUV017, CUV 029, CUV 030 and CUV 039. Kliniske data og utfallsmål i disse studiene er beskrevet i The European Public Assessment report (EPAR) for (Scenesse®). SLV har hatt tillit til utfallene som er rapportert i EPAR.

Hovedstudien CUV039 rapporterer primær utfall: *Antall smertefrie timer pasientene eksponerte seg for direkte sollys mellom kl 10.00 og kl 18.00*. I afamelanotide(Scenesse®) -armen oppnådde man en median på 69.4 timer, sammenlignet med en median på 40.8 timer i placebo-armen over en periode på 180 dager. Forskjellen i varighet (timer i løpet av perioden på 180 dager) var 28.63 timer (median), som blir 9.5 minutter forlenget eksponering pr dag. Om man i stedet for median ser på forskjell i gjennomsnitt (mean), blir tilsvarende varighet på 55 timer (18 minutter pr dag). Presentert som “mean daglige minutter i direkte sollys”, er resultatet ikke lenger statistisk signifikant.

Fra kliniske forsøk finnes data for helserelatert livskvalitet som kunne blitt konvertert til QALY med validerte metoder, men firmaet har i stedet utviklet sitt eget sykdomsspesifikke spørreskjema og konvertert det til DALY (Disability Adjusted Life-Years). Clinuvel hevder at QALY metodologi ikke fanger opp de spesielle karakteristika ved EPP, og har brukt nytte fra proxy sykdommer – målt ved DALY. SLV mener at DALY som brukes i den helseøkonomiske modellen ikke egner seg til å modellere betydningen for livskvalitet.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet: Den totale kostnaden for Scenesse®, basert på pris for Scenesse® (maks AUP eks. MVA), tre implantater per år og administrasjonskostnader, er [REDACTED] NOK per pasient per år. Inkludert MVA vil kostnaden pr år være [REDACTED] NOK (basert på AUP). Ved at firmaet ikke vil beregne pasientenes livskvalitet i QALY, er det ikke etablert en ICER. Ved bruk av DALY presenterer firmaet en ICER på [REDACTED] millioner NOK [REDACTED]

Betalingsvilligheten for økt varighet av opphold i lys eller sollys for pasienter med EPP er ukjent. Det har ikke vært mulig å etablere en ICER siden gevinsten i helserelatert livskvalitet for Scenesse® ble målt med et ikke-validert sykdomsspesifikt instrument som ble utviklet spesielt for Scenesse®-studiene. Resultatene fra SF-36 for studie CUV017 ble ikke rapportert. Nytt estimert ved EQ-5D foretrekkes av Legemiddelverket, men SF-36 er et annet generisk instrument som kan mappes til EQ-5D.

I den sentrale studien, CUV039, ble det validerte sykdomsspesifikke instrumentet DLQI benyttet. Helserelatert livskvalitet målt med dette spørreskjemaet viste ingen signifikant forskjell mellom afamelanotide (Scenesse®) - og placeboarmen.

SLV finner ikke Clinuvels bruk av helseøkonomisk modell egnet for dette formålet. Modellen kan anvendes til å kvantifisere ressursbruken sammenlignet med ressursbruken ved placebo, men ikke for å kvantifisere effektstørrelse.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene ved å ta i bruk Scenese vil være om lag ■ millioner NOK i år fem.

Legemiddelverkets vurdering

Den begrensede kliniske dokumentasjonen indikerer at behandling med afamelanotide (Scenese®) har liten effekt på hvor lenge pasientene kan oppholde seg i sollys. Det har ikke vært mulig ved hjelp av kliniske studier å vise om behandlingen bedrer livskvaliteten. Alvorlighetsberegningene er også beheftet med stor usikkerhet. Både firmaet som har markedsføringstillatelse for afamelanotide (Scenese®) og en klinisk ekspert SLV har vært i kontakt med, anfører at behandling med legemiddelet kan ha fordeler som ikke så lett lar seg påvise i kliniske studier, og viser blant annet til lang tids etterlevelse i *compassionate use* og *expanded access* programmer. Henvisning til «lang tids etterlevelse i *compassionate use* og *expanded access* programmer» er ikke tilstrekkelig til å anslå effektstørrelsen av behandlingen, og det er derfor ikke mulig for SLV å vurdere størrelsen på den nytten pasientene eventuelt skulle kunne oppnå. SLV vurderer at kostnadseffektivitet ikke er dokumentert for afamelanotide Scenese®).

Konklusjon

SLV anser at den innsendte dokumentasjon er utilstrekkelig til å etablere en pålitelig ICER. Firmaet har kommet med tilbakemelding på rapporten, se vedlegg datert December 2018. SLV har gitt tilsvaret til dette – se vedlegg – datert December 2018. SLV har her satt sine kommentarer direkte inn i brevet fra Clinuvel. SLV viser til at samtlige punkter som er påpekt av firmaet er godt begrunnet i metodevurderingsrapporten, og endrer ikke sin opprinnelige konklusjon. SLV benytter QALYs som mål på nytte. De bruker ikke alternative mål på livskvalitet. Det er i henhold til prioriteringsmeldingen. Det er mulig at (afamelanotide Scenese®) har effekt, selv om det ikke er vist klart i kliniske studier (det hevdes at det er en trend for effekt). EMA har altså valgt å gi MT under «exceptional circumstances». Der vurderes nytte opp mot risiko. Dette gjør det ikke enklere for SLV å vurdere relativ effekt, hvilket er nødvendig for å kunne gi en vurdering av nytten i forhold til kostnadene. Det nevnes at også NICE har gitt en negativ evaluering av afamelanotide (Scenese®).

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.

EPP er en ultrasjelden sykdom, og det finnes ingen annen behandling enn å unngå eksponering for lys. Det begrenser pasientenes livskvalitet. Det er vanskelig å gjennomføre randomiserte studier av afamelanotide, da pasientene i utgangspunktet vil forsøke å unngå å bli eksponert for lys.

I kliniske studier er det ikke vist sikker effekt av afamelanotide (Scenesse®), men det synes å være en trend for positiv effekt av afamelanotide (Scenesse®) sammenlignet med placebo. Pasienter og kliniske fagekspertter hevder at nytten kan være større enn det man observerer i studier, og selv små forbedringer kan være av verdi for pasientene. Ifølge hovedstudien (CUV039) kan man ved behandlingen ha en økt soleksponering pr dag på median 9,5 minutter (gjennomsnitt 18 minutter). Kostnadene til denne behandlingen er uten MVA beregnet til [REDACTED] NOK pr pasient per år. Inkludert MVA vil kostnaden pr år være [REDACTED] NOK pr pasient. Det er usikkerhet ved alvorlighetsberegningen (APT anslått til 11 QALY). Firmaet har beregnet en ICER på [REDACTED] millioner NOK [REDACTED]

Det er mager dokumentasjon for effekt. Selv om man skal akseptere lavere krav til dokumentasjon for effekt hos små pasientgrupper, er de beregnede kostnader ved denne behandling for høye.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er ikke gjort greie for kostnadseffektivitet.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Nei. Det vises til at man kan se en positiv trend.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei. Det finnes ingen alternative metoder for behandling av denne pasientgruppen. Man kan bare beskytte seg mot eksponering for lys.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Bivirkninger er oppgitt, men effekten av mulige bivirkninger er ikke inkludert i beregningene. Livskvalitet er ikke vurdert etter gjeldende retningslinjer for beregning av livskvalitet i hurtig metodevurdering.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei. Budsjettkonsekvensen vil være ca [REDACTED] millioner kr i år fem.

	Metode	Kommentar
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Metoden er bare ment å anvendes ved klinisk miljø knyttet opp mot nasjonalt kompetansesenter for porfyri(NOPAS) ved Haukeland universitetssykehus.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Det aktuelle miljø er autorisert av legemiddelfirmaet for å kunne utføre denne behandlingen.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Brev fra Clinuvel December 2018
4. Kommentar fra SLV til brevet fra Clinuvel December 2018
5. Lenke til rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Afamelanotide%20\(Scenesse\)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Afamelanotide%20(Scenesse)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

NYE METODER

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

Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Oslo 07. januar 2019

Sak til beslutning: ID 2016_048 Afamelanotide (Scenesse) til behandling av voksne pasienter med erytropoietisk protoporfyri (EPP)

Herved oversendes en metodevurdering utarbeidet av Statens legemiddelverk datert 17. desember 2018 - «ID2016_048 Afamelanotide (Scenesse) til behandling av voksne pasienter med erytropoietisk protoporfyri (EPP)».

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen fra Statens legemiddelverk til gjennomgang. Alle medlemmene har 07.01.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen

Karianne Mollan Tvedt
Rådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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

ID2016_048 Afamelanotide (Scenesse) for the treatment of erythropoietic protoporphyria (EPP)

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/ metodevarsel publisert på nyemetoder.no	09.05.2016
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	13.06.2017
Kontakt med produsent opprettet	13.06.2017
Dokumentasjon mottatt	13.11.2017
Start metodevurdering	13.11.2017
Fageksperter kontaktet første gang	14.02.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	26.06.2018
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	17.12.2018
Dato for klarert i Bestillerforum	17.12.2018
Dato mottatt i RHF-ene	17.12.2018
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	399, hvorav 68 dager ventet på mer dokumentasjon

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

Public Response to NoMA Assessment Report – CLINUVEL (UK) LTD

December 2018

Background – EPP and SCENESSE® (afamelanotide 16mg)

Erythropoietic protoporphyria (EPP) is a rare genetic metabolic disorder which causes phototoxicity and anaphylactoid reactions when patients expose to light of particular wavelengths. EPP patients are handicapped from birth onwards as they are unable to tolerate any form of light and hence lead a nocturnal existence. Forced by their handicap, EPP patients develop a lifelong conditioned behaviour leading to isolation and a lack of social development.

SCENESSE® is the only product authorised in Europe for the prevention of phototoxicity in EPP. The European Medicines Agency (EMA) granted SCENESSE® marketing authorisation in 2014 under ‘exceptional circumstances’ due to the lack of scientific instruments to quantify the impact of treatment and disease on the lives of EPP patients. The EMA recognised the unique characterisation and complexity of the disorder, and stated that it was impossible for the Company to provide the comprehensive data to demonstrate the extent of effectiveness of SCENESSE®. The EMA relied both on the statistical evidence of systemic photoprotection and on additional evidence including the testimony of patients and expert clinicians.

To date, EPP patients only have access to SCENESSE® through expert academic centres. Reimbursement takes place through national or regional healthcare systems or through private insurance companies. SCENESSE® is only made available to trained and accredited university centres via controlled distribution, and in line with the agreed risk management plan (RMP). Currently, only one expert centre is known in Norway, the Norwegian Porphyria Service (NAPOS) in Bergen.

NoMA review of SCENESSE®

CLINUVEL filed its first submission for reimbursement with NoMA in August 2017, outlining the unique challenges of SCENESSE® in EPP and the outcomes of the EMA’s evaluation of the product. Further, arguments were given as to the inadequacy of evaluation tools deployed by NoMA to arrive at a cost-effectiveness decision on the product for treatment of EPP.

In order to assist NoMA, the Company provided exploratory health-economic models, as it was illustrated how the quality adjusted life years (QALY) model would be inappropriate to evaluate SCENESSE® in EPP. NoMA was strongly encouraged to engage with both expert physicians and EPP patients to better understand the impact of treatment and handicap of disease. NoMA provided CLINUVEL with its assessment report on 27 November 2018. NoMA has been proven dogmatic and inflexible in applying any other health-economic model to SCENESSE® evaluation.

NoMA made essential errors in its review and evaluation of SCENESSE®.

Most critically, NoMA has failed to correctly interpret – or has deliberately misinterpreted – the findings of the EMA in the European Public Assessment Report (EPAR). Twice in its report, NoMA states that the EPAR notes the pivotal study CUV039 – a Phase III study conducted in the USA – “did not unequivocally show efficacy”. Contrary to this, the EMA acknowledges in the EPAR:

Australian Office: Level 6, 15 Queen Street, Melbourne, Victoria 3000, Australia. T +61 3 9660 4900

European Office: Zugerstrasse 76a, 6340 Baar, Switzerland. T +41 (0)41 763 17 82

US Office: PO BOX 7388, Menlo Park, CA 94026, USA

UK Office: Wesley House, Bull Hill, Leatherhead, Surrey, KT22 7AH, United Kingdom. T +44 1372 860 765

“CUV039 pivotal trial’s results though not meeting the recommended quality referring to current guidelines and lack of robustness show a beneficial effect...” and “...the strength of evidence of efficacy from CUV039 pivotal trial can be considered robust enough to recommend the grant a (sic) Marketing Authorisation...”

NoMA also failed to understand and interpret the clinical findings from the studies conducted. In its review NoMA chose to draw conclusions from derived information from the primary endpoint of study CUV039, noting incorrectly several times in its report that treatment with afamelanotide increases average patient pain-free exposure by “9.5 minutes”. It is noted that public documents from the British Association of Dermatology state that:

“the average number of minutes experienced without pain increased markedly in the trials; this is clinically as well as statistically significant. Moreover, data on time gained should be considered in the context of several factors, including number of days the patients underwent sun-exposure, and the number of minutes an average person (health indoor worker) spends in sunlight” (McHenry, Sarkany & Rhodes, 2018).

CLINUVEL’s submission made reference to the ongoing use of SCENESSE® under the European post-authorisation safety study (PASS), as well as long-term use of the product in special access schemes. These data have been published (Biolcati et al, 2015), as well as presented at international conferences (Minder et al, 2015; Langendonk et al, 2017). Contrary to the claims in NoMA’s evaluation report of lack of long term data, the aforementioned publications clearly demonstrate long term evidence regarding the safety profile of SCENESSE®.

Costs of treatment

CLINUVEL has taken a transparent approach to drug pricing, with a uniform single price for the innovation proposed by SCENESSE®. The current SCENESSE® pricing is based on the cost of product manufacturing, the cost of development to date, the cost of distribution. Consistent with its successful and open policy, the Company intends to maintain this drug price in Norway.

Conclusions

CLINUVEL remains committed to providing treatment to all Norwegian EPP patients and expert physicians.

References

Biolcati, G., Marchesini, E., Sorge, F., Barbieri, L., Schneider-Yin, X., & Minder, E. I. (2015). Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *The British Journal of Dermatology*, 172(6), 1601–1612. <https://doi.org/10.1111/bjd.13598>

Langendonk, J. G. (2017, June). *Afamelanotide (Scenesse, CLINUVEL) for the treatment of protoporphyria-induced phototoxicity, where are we?* Presented at the International Congress on Porphyrins and Porphyrias, Bordeaux, France.

McHenry, P., Sarkany, R., & Rhodes, L. (2018). *British Association of Dermatologists Response to NICE Highly Specialised Technology Appraisal Final evaluation determination: Afamelanotide for treating erythropoietic protoporphyria [ID927]*. British Association of Dermatologists. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10009/documents/appeal-letter-4>.

Minder, E. I., Biolcati, G., Marchesini, E., Sorge, F., Barbieri, L., & Schneider-Yin, X. (2015, September). *Update on long-term observation of afamelanotide (Scenesse®)-treatment in 146 Swiss and Italian patients with erythropoietic protoporphyria (EPP)*. Presented at the International Congress on Porphyrins & Porphyrias, Dusseldorf, Germany.

Legemiddelverkets tilsvarende til firmaets vedlegg er angitt i tekstbokser i dokumentet. Legemiddelverket mener at samtlige punkter som er påpekt av firma er godt begrunnet i rapporten. Vi gjør oppmerksom på at en del av firmaets henvisninger er tatt ut av sin sammenheng.

Public Response to NoMA Assessment Report –

CLINUVEL (UK) LTD

December 2018

Background – EPP and SCENESSE® (afamelanotide 16mg)

Erythropoietic protoporphyria (EPP) is a rare genetic metabolic disorder which causes phototoxicity and anaphylactoid reactions when patients expose to light of particular wavelengths. EPP patients are handicapped from birth onwards as they are unable to tolerate any form of light and hence lead a nocturnal existence. Forced by their handicap, EPP patients develop a lifelong conditioned behaviour leading to isolation and a lack of social development.

SCENESSE® is the only product authorised in Europe for the prevention of phototoxicity in EPP. The European Medicines Agency (EMA) granted SCENESSE® marketing authorisation in 2014 under 'exceptional circumstances' due to the lack of scientific instruments to quantify the impact of treatment and disease on the lives of EPP patients. The EMA recognised the unique characterisation and complexity of the disorder, and stated that it was impossible for the Company to provide the comprehensive data to demonstrate the extent of effectiveness of SCENESSE®. The EMA relied both on the statistical evidence of systemic photoprotection and on additional evidence including the testimony of patients and expert clinicians.

To date, EPP patients only have access to SCENESSE® through expert academic centres. Reimbursement takes place through national or regional healthcare systems or through private insurance companies. SCENESSE® is only made available to trained and accredited university centres via controlled distribution, and in line with the agreed risk management plan (RMP). Currently, only one expert centre is known in Norway, the Norwegian Porphyria Service (NAPOS) in Bergen.

NoMA review of SCENESSE®

CLINUVEL filed its first submission for reimbursement with NoMA in August 2017, outlining the unique challenges of SCENESSE® in EPP and the outcomes of the EMA's evaluation of the product. Further, arguments were given as to the inadequacy of evaluation tools deployed by NoMA to arrive at a cost-effectiveness decision on the product for treatment of EPP.

In order to assist NoMA, the Company provided exploratory health-economic models, as it was illustrated how the quality adjusted life years (QALY) model would be inappropriate to evaluate SCENESSE® in EPP. NoMA was strongly encouraged to engage with both expert physicians and EPP patients to better understand the impact of treatment and handicap of disease. NoMA provided CLINUVEL with its assessment report on 27 November 2018. NoMA has been proven dogmatic and inflexible in applying any other health-economic model to SCENESSE® evaluation.

Legemiddelverket påpeker at vår konklusjon verken er basert på QALYs eller firmaets foreslåtte bruk av DALYs (mål på sykdomsbyrde). Dette er det flere grunner til, disse er nevnt punktvis under.

Legemiddelverket benytter QALYs som mål på nytte. Vi bruker ikke alternative mål på livskvalitet som nytte. Dette er i henhold til prioriteringsmeldingen. Vi har likevel gjort en vurdering av firmaets presentasjon i form av DALYs.

Vi skriver i rapporten (side 23) at DALYs og QALYs matematisk er like. Forskjellen ligger i hvordan disse dataene blir samlet inn og gitt vekt. Det er merkelig at firma mener at QALYs ikke er hensiktsmessig, samtidig som de bruker DALYs i modellen. For eksempel, Clinuvel har hentet QALY-vekter for sykdommen HAE fra litteraturen, beregnet den inverse av QALY-vektene og omdøpt disse til DALYs, for å passe inn modellen. Dette er brukt i scenario-analyse.

Det er etter vår vurdering andre viktige utfordringer ved å benytte livskvalitetsmålingene i en helseøkonomisk modell i denne metodevurderingen:

- Effekten i modellen er beregnet ved forbedring i EPP-QoL fra en samlet vurdering av tre underliggende studier. Legemiddelverket kan ikke validere disse dataene da de til dels stammer fra upubliserte studier og ikke er å gjenfinne i EMAs dokumenter. EPP-QoL som målemetode er dessuten ikke validert, gir ikke resultater i form av QALYs, og er heller ikke mappet til QALYs. Vi kan ikke validere grupperingen av de ulike tilstandene, og vi er uenige i cut off på 120 dager fremfor 180 dager som studienes minimum varighet.
- Firma har brukt ANDRE sykdommer (proxy-sykdommer) for å gi et mål på livskvalitet for EPP. Dersom dette er gjort godt rede for kan legemiddelverket godta QALY-vekt for proxy-sykdommer. Det er ikke gjort godt rede for i denne saken.
- Livskvalitet målt ved standard metoder i studiene viser IKKE forskjell mellom behandlet og ubehandlet arm.
- NICE i UK har beregnet QALYs ved å mappe målinger gjort med det sykdomsspesifikke livskvalitetsinstrumentet DLQI til EQ-5D. Det er for stor usikkerhet i denne mappingen til at vi ønsker å bruke disse QALY-vektene, annet enn ved å gi Beslutningsforum en pekepinn i beregning av alvorlighetsgrad.

NoMA made essential errors in its review and evaluation of SCENESSE®.

Most critically, NoMA has failed to correctly interpret – or has deliberately misinterpreted – the findings of the EMA in the European Public Assessment Report (EPAR). Twice in its report, NoMA states that the EPAR notes the pivotal study CUV039 – a Phase III study conducted in the USA – “did not unequivocally show efficacy”. Contrary to this, the EMA acknowledges in the EPAR:

“CUV039 pivotal trial’s results though not meeting the recommended quality referring to current guidelines and lack of robustness show a beneficial effect...” and “...the strength of evidence of efficacy from CUV039 pivotal trial can be considered robust enough to recommend the grant a (sic) Marketing Authorisation...”

Hovedstudien (CUV039) omtales i EPAR på sidene 47-82, med *discussion on clinical efficacy* (som fokuserer på studiene CUV017, 029, 030 og 039) fra side 83-90, med *conclusion on clinical efficacy* på side 91. EPAR side 86: *“In conclusion, study CUV039 did not unequivocally show efficacy. However, as mentioned above, CUV039 as well as CUV029 and CUV030 show a positive trend favouring the efficacy of Scenesse. The effect size in CUV039, measured as mean difference, appears to be small, but beneficial effect appears to be present in spite of the identified limitations.”*

Sitatet til Clinuvel over er hentet fra konklusjonen til CHMP på side 102 i EPAR: *In conclusion, the strength of evidence of efficacy from CUV039 pivotal trial can be considered robust enough to recommend the grant a Marketing Authorisation.* Den neste setningen (som firma ikke har lagt ved) er som følger: ***“In particular there are limitations in the statistical methodology employed and the clinical relevance of the effects estimated in the clinical trials is not unequivocal.”***

Legemiddelverket står ved det vi har skrevet flere ganger i rapporten. Det er mulig at afamelanotid har effekt, selv om det ikke er vist klart i kliniske studier. EMA har valgt å gi MT under «exceptional circumstances» (vi minner om at dette handler om å vurdere nytte opp mot risiko). Dette gjør det imidlertid ikke noe enklere for Legemiddelverket å vurdere relativ effekt, hvilket er nødvendig for å kunne gi en vurdering av nytten i forhold til kostnadene.

NoMA also failed to understand and interpret the clinical findings from the studies conducted. In its review NoMA chose to draw conclusions from derived information from the primary endpoint of study CUV039, noting incorrectly several times in its report that treatment with afamelanotide increases average patient pain-free exposure by “9.5 minutes”. It is noted that public documents from the British Association of Dermatology state that:

“the average number of minutes experienced without pain increased markedly in the trials; this is clinically as well as statistically significant. Moreover, data on time gained should be considered in the context of several factors, including number of days the patients underwent sun-exposure, and the number of minutes an average person (health indoor worker) spends in sunlight” (McHenry, Sarkany & Rhodes, 2018).

På side 18 og 19 i rapporten står det hvordan vi har kommet frem til beregningen av antall minutter.

Median forskjell i smertefrie timer tilbrakt i solen var 28,63 timer på 180 dager i CUV039. Dette utgjør 0,159 timer per dag, eller 9,5 minutter. Tilsvarende beregning for gjennomsnittet er 18 minutter per dag.

Referansen som Clinuvel viser til over (McHenry, Sarkany & Rhodes, 2018) er et klageinnlegg til NICE i forbindelse NICE sin negative evaluering av afamelanotid. Referansen inneholder ikke kliniske data.

CLINUVEL’s submission made reference to the ongoing use of SCENESSE® under the European postauthorisation safety study (PASS), as well as long-term use of the product in special access schemes. These data have been published (Biolcati et al, 2015), as well as presented at international conferences (Minder et al, 2015; Langendonk et al, 2017). Contrary to the claims in NoMA’s evaluation report of lack of long term data, the aforementioned publications clearly demonstrate long term evidence regarding the safety profile of SCENESSE®.

Biolcati et al er en observasjonsstudie med hensikt å vurdere klinisk effekt ved å måle «compliance and safety during prolonged use». Legemiddelverket kan ikke bruke compliance/adherence eller sikkerhetsdata til å etablere størrelsen på klinisk effekt eller relativ effekt.

Costs of treatment

CLINUVEL has taken a transparent approach to drug pricing, with a uniform single price for the innovation proposed by SCENESSE®. The current SCENESSE® pricing is based on the cost of product manufacturing, the cost of development to date, the cost of distribution. Consistent with its successful and open policy, the Company intends to maintain this drug price in Norway.

Conclusions

CLINUVEL remains committed to providing treatment to all Norwegian EPP patients and expert physicians.

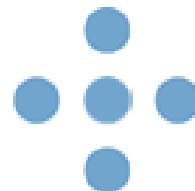
References

Biolcati, G., Marchesini, E., Sorge, F., Barbieri, L., Schneider-Yin, X., & Minder, E. I. (2015). Long-term observational study of afamelanotide in 115 patients with erythropoietic protoporphyria. *The British Journal of Dermatology*, 172(6), 1601–1612. <https://doi.org/10.1111/bjd.13598>

Langendonk, J. G. (2017, June). *Afamelanotide (Scenesse, CLINUVEL) for the treatment of protoporphyria-induced phototoxicity, where are we?* Presented at the International Congress on Porphyrins and Porphyrias, Bordeaux, France.

McHenry, P., Sarkany, R., & Rhodes, L. (2018). *British Association of Dermatologists Response to NICE Highly Specialised Technology Appraisal Final evaluation determination: Afamelanotide for treating erythropoietic protoporphyria [ID927]*. British Association of Dermatologists. Retrieved from <https://www.nice.org.uk/guidance/gidhst10009/documents/appeal-letter-4>.

Minder, E. I., Biolcati, G., Marchesini, E., Sorge, F., Barbieri, L., & Schneider-Yin, X. (2015, September). *Update on long-term observation of afamelanotide (Scenesse®)-treatment in 146 Swiss and Italian patients with erythropoietic protoporphyria (EPP)*. Presented at the International Congress on Porphyrins & Porphyrias, Dusseldorf, Germany.



Møtedato: 28.januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 012-2019 Beregning av absolutt prognosetap i hurtig metodevurderinger av legemidler – bruke beregningsprinsippet for behandling eller forebygging?

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Beregning av absolutt prognosetap i hurtig metodevurderinger av legemidler – bruke beregningsprinsippet for behandling eller forebygging?* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak etter at denne ble behandlet på interregionalt fagdirektørmøte 14. januar 2019.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningsforum for nye metoder slutter seg til arbeidsgruppens anbefaling om at beregningsprinsippene og inndelingen som er beskrevet i saksnotatet, brukes som hovedregel. Det kan utvises skjønn i spesielle tilfeller. Arbeidsgruppen viser også til at det i noen tilfeller kan være behov for å se hen til andre verktøy for prioriteringsbeslutninger. Når det f.eks. er aktuelt å sammenlikne flere alternative behandlingsalternativer, kan det være hensiktsmessig å foreta en fullstendig metodevurdering.

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat til interregionalt fagdirektørmøte 14.01.2019 - Beregning av absolutt prognosetap i hurtig metodevurderinger av legemidler – bruke beregningsprinsippet for behandling eller forebygging?

Notat til Interregionalt fagdirektørmøte

Til: Interregionalt fagdirektørmøte
Fra: Geir Tollåli
Dato: 14.01.2019
Saksnr: 01-2019

Unntatt offentlighet jf. offentleglova §15

Beregning av absolutt prognosetap i hurtig metodevurderinger av legemidler – bruke beregningsprinsippet for behandling eller forebygging?

Hva saken omhandler i korte trekk

Dette er et notat utarbeidet av representanter fra de fire regionale helseforetakene, Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS), Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk. Mandatet til gruppen var bl.a. å operasjonalisere prinsippene for prioritering (i spesialisthelsetjenesten) som er vedtatt av Stortinget. Mandatet er basert på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet til etatene i tildelingsbrev og foretaksmøte.

Bakgrunn for saken

I metodevurderinger skal prioriteringskriteriet alvorlighet angis ved absolutt prognosetap (APT). I Prioriteringsmeldingen (1) og Retningslinjene for innsendelse av dokumentasjon for hurtige metodevurderinger av legemidler (2) skilles det mellom beregning av APT ved hhv. behandlende og forebyggende tiltak hvor det skal brukes to ulike beregningsprinsipper. Valg av beregningsprinsipp kan ha betydning for vurderingen av hva samfunnet vil være villig til å betale for tiltaket.

Vurdering

Arbeidsgruppen har lagt til grunn følgende hensyn i sitt forslag til veiledende hovedprinsipper for å bruke hhv. beregningsprinsipp «Behandling» og «Forebygging» for fastsetting av APT:

- likebehandling og konsistens mellom sakene i hurtig metodevurdering
- forhindre «utgliding» i retning av å betrakte alle tiltak med elementer av forebygging i seg som forebyggende.

Arbeidsgruppens forslag vil innebære at beregningsprinsipp «Behandling» vil bli brukt for så å si alle legemidler som vurderes på gruppenivå. Arbeidsgruppens anbefaling innebærer at legemiddeltiltak for å redusere risiko for framtidige hendelser/sykdommer kan få en lavere APT enn tiltak for behandling av de samme hendelsene/sykdommene når de er manifestert.

Avgrensingen av forebygging mht. beregning av APT kan av noen muligens oppfattes som noe snevrere enn forslagene i Prioriteringsmeldingen. Arbeidsgruppen mener likevel at det er tungtveiende argumenter for vårt forslag til hensiktsmessig operasjonalisering i praksis.

Forslag til konklusjon

Fagdirektørene slutter seg til arbeidsgruppens anbefaling om at beregningsprinsippene og inndelingen som er beskrevet i saksnotatet, brukes som hovedregel. Det kan utvises skjønn i spesielle tilfeller. Arbeidsgruppen viser også til at det i noen tilfeller kan være behov for å se hen til andre verktøy for prioriteringsbeslutninger. Når det f.eks. er aktuelt å sammenlikne flere alternative behandlingsalternativer, kan det være hensiktsmessig å foreta en fullstendig metodevurdering.

Vedlegg:

Beregning av absolutt prognosetap i hurtig metodevurderinger av legemidler – bruke beregningsprinsippet for behandling eller forebygging? Unntatt offentlighet jf. offentleglova §15

Unntatt offentlighet jf. offentleglova §15

Beregning av absolutt prognosetap i hurtig metodevurderinger av legemidler – bruke beregningsprinsippet for behandling eller forebygging?

Notat fra en tverretatlig arbeidsgruppe¹

30.01.2019

¹ Bestående av representanter fra de fire regionale helseforetakene, Sykehusinnkjøp HF divisjon legemidler (LIS), Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet og Statens legemiddelverk. Mandatet til gruppen er bl.a. å operasjonalisere prinsippene for prioritering (i spesialisthelsetjenesten) som er vedtatt av Stortinget. Mandatet er basert på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet til etatene i tildelingsbrev og foretaksmøte.

Sammendrag

I metodevurderinger skal prioriteringskriteriet alvorlighet angis ved absolutt prognosetap (APT). I Prioriteringsmeldingen (1) og Retningslinjene for innsendelse av dokumentasjon for hurtige metodevurderinger av legemidler (2) skilles det mellom beregning av APT ved hhv. behandlende og forebyggende tiltak. Det er to ulike beregningsprinsipper som skal brukes. Valg av beregningsprinsipp vil kunne ha betydning for vurderingen av hva samfunnet bør være villig til å betale for tiltaket. I dette notatet foreslår en tverretattlig arbeidsgruppe² veiledende hovedprinsipper for hvilke tiltak som skal inngå i beregningsprinsipp "Behandling", og hvilke tiltak som skal inngå i beregningsprinsipp "Forebygging":

- Beregningsprinsipp «Behandling» benyttes for:
 - legemidler/tiltak som er rettet mot en sykdom eller tilstand
 - legemidler/tiltak for å redusere nivået på en risikofaktor for grupper som har en høyere risiko for å få en sykdom eller tilstand enn befolkningen for øvrig (tilsvarer vanligvis selektiv³ forebygging og indikativ forebygging)
- Beregningsprinsipp «Forebygging» benyttes for:
 - legemidler/tiltak som rettes mot en «frisk⁴» befolkning (tilsvarer vanligvis universell forebygging)

Arbeidsgruppa ber Beslutningsforum ta stilling til forslaget.

² Arbeidsgruppen har også utarbeidet retningslinjene for innsendelse av dokumentasjon for hurtige metodevurderinger av legemidler

³ Se kapittel 2, siste del, for nærmere omtale

⁴ Målgruppen for tiltaket er p.t. ikke rammet av den sykdom eller skade som det er aktuelt å forebygge mot. Den aktuelle målgruppen for et forebyggingstiltak kan imidlertid være rammet av annen sykdom og er altså «(p.t) ikke fri for all sykdom», men kan likevel karakteriseres som «frisk» i denne sammenheng.

1 Bakgrunn

I metodevurderinger skal prioriteringskriteriet alvorlighet angis ved absolutt prognosetap (APT). I Prioriteringsmeldingen (1) og Retningslinjene⁵ for innsendelse av dokumentasjon for hurtige metodevurderinger av legemidler (2) skilles det mellom beregning av APT ved hhv. behandlende og forebyggende tiltak hvor det skal brukes to ulike beregningsprinsipper. Valg av beregningsprinsipp kan ha betydning for vurderingen av hva samfunnet vil være villig til å betale for tiltaket.

I dette notatet foreslår den tverretatlige arbeidsgruppen som også utarbeidet Retningslinjene (2) veiledende grunnprinsipper for hvilke tiltak som inngår i beregningsprinsipp "Behandling", og hvilke tiltak som inngår i beregningsprinsipp "Forebygging". De foreslåtte beregningsprinsippene skal anvendes i hurtig metodevurderinger av legemidler, ved vurdering av betalingsvillighet og ved prioriteringsbeslutninger. Beregningsprinsippene anbefales også brukt i fullstendige metodevurderinger for legemidler. Når det f.eks. er aktuelt å sammenlikne flere alternative behandlingsalternativer, kan det være hensiktsmessig å foreta en fullstendig metodevurdering.

Det er ikke nødvendigvis samsvar mellom en vanlig medisinsk oppfatning av forebygging og den avgrensningen av forebygging som er hensiktsmessig å bruke ved beregning av alvorlighet. Hensikten er heller ikke å lage nye definisjoner av begrepene forebygging og behandling, ei heller å få ulike tidligere definisjoner til å passe eksakt inn i inndelingene nedenfor.

I Prioriteringsmeldingen og Retningslinjene skilles det mellom beregning av APT ved hhv. behandlende og forebyggende tiltak.

Beregningsprinsipp «Behandling»

Ved *behandlende* tiltak skal APT beregnes som antall framtidige QALYs en gjennomsnittspasient i *pasientgruppen som får dagens standardbehandling*, mister grunnet sin sykdom eller tilstand.

Beregningsprinsipp «Forebygging»

Ved *forebyggende* tiltak skal APT beregnes som antall framtidige QALYs en gjennomsnittspasient i *pasientgruppen som får den aktuelle sykdommen/tilstanden det forebygges mot (behandlet med dagens standardbehandling)*, mister grunnet sin sykdom. APT beregnes her ikke for hele gruppen som får tiltaket, men for subgruppen som får sykdommen/tilstanden det forebygges mot.

Ved beslutning om offentlig finansiering av legemidler vil høy alvorlighet medføre en aksept for høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (1, 3). Klassifisering av et tiltak som behandlende eller forebyggende, og tilhørende valg av prinsipp for beregning av alvorlighet, kan få stor betydning for hva betalingsvilligheten for tiltaket kan være.

⁵ Retningslinjene er basert på Prioriteringsmeldingen og Stortingets tilslutning til denne.

2 Hovedprinsipper ved beregning av APT. Arbeidsgruppens forslag

Den tverretatlige arbeidsgruppen foreslår følgende veiledende hovedprinsipper for å bruke hhv. beregningsprinsipp «Behandling» og beregningsprinsipp «Forebygging» for fastsetting av APT:

Beregningsprinsipp «Behandling» benyttes ved:

- legemidler/tiltak som er rettet mot en sykdom eller tilstand
- legemidler/tiltak for å redusere nivået på en risikofaktor for grupper som har en høyere risiko for en sykdom eller tilstand enn befolkningen for øvrig (tilsvarer vanligvis selektiv⁶ forebygging og indikativ forebygging)

APT beregnes her for en gjennomsnittspasient i hele pasientgruppen som får det nye legemidlet/tiltaket.

De fleste metodevurderingene Legemiddelverket gjør, dreier seg om legemidler som brukes til behandling av diagnostiserte sykdommer eller til behandling av tilstander hvor pasienter har et klinisk behov for behandling (for eksempel høy risiko for alvorlige hendelser). Behandling av mange sykdommer/tilstander har elementer av forebygging i seg ved at man reduserer risiko for fremtidige hendelser. Det er derfor ønskelig å ha en praksis som i minst mulig grad åpner for forskjeller som utfordrer prinsippet om likebehandling i metodevurderingene. En hovedregel om bruk av «behandling» som beregningsprinsipp vil være en forholdsvis klar avgrensing og bidra til å øke konsistensen i alvorlighetsberegninger mellom ulike metodevurderinger. En slik hovedregel vil også bidra til å forhindre en «utgliding» i retning av å betrakte alle tiltak med elementer av forebygging i seg som forebyggende med hensyn til valg av beregningsprinsipp.

Ut ifra dette må legemidler vurderes som behandling når det er rimelig å betrakte dem som en del av et behandlingsopplegg for en diagnostisert sykdom eller tilstand. Beregningsprinsipp «Behandling» benyttes. Dette gjelder selv om det også kan argumenteres for at legemidlene vil kunne forebygge forverring/tilbakefall/komplikasjoner evt. dempe konsekvenser av framtidig sykdom (samme sykdom). I alle ledd i behandlingsrekken for samme sykdom bør det som hovedregel anvendes beregningsprinsipp «Behandling».

Legemidler som inngår i sykdomsmodifiserende behandling av kroniske sykdommer må vurderes som behandling, selv om deres hensikt er å forebygge/dempe effekt av framtidig forverring. Beregningsprinsipp «Behandling» benyttes.

⁶ Se nærmere omtale senere i dette kapitlet.

Beregningsprinsipp «Forebygging» benyttes ved:

- legemidler/tiltak som rettes mot en «frisk⁷» befolkning (vanligvis tilsvarende universell forebygging)

APT beregnes her for en gjennomsnittspasient kun i subgruppen som får sykdommen/tilstanden det forebygges mot.

Dette kan gjelde for legemidler rettet mot en generelt frisk populasjon og vaksiner som forebygger infeksjoner (profylaktiske vaksiner).

Det finnes forskjellige inndelinger og avgrensinger av forebygging versus behandling. Inndelingen som er beskrevet over samsvarer i stor grad med følgende inndeling hentet fra <http://www.forebygging.no/>:

Universell forebygging: Retter seg mot alle, uten å skille mellom grupper og individer.

Selektiv forebygging: Rettes mot risikogrupper og/eller risikosituasjoner.

Indikativ forebygging: Rettes mot enkeltpersoner hvor risikofaktorer og/eller konkrete problemer er observert eller opplevd.

Arbeidsgruppen foreslår at ved universell forebygging skal vanligvis beregningsprinsipp «Forebygging» benyttes, mens ved indikativ forebygging skal vanligvis beregningsprinsipp «Behandling» benyttes. Ved selektiv forebygging vil det være situasjoner hvor beregningsprinsipp «Behandling» skal benyttes, mens det i andre situasjoner bør benyttes beregningsprinsipp «Forebygging».

Arbeidsgruppen anbefaler at beregningsprinsippene og inndelingen som er beskrevet over, brukes som hovedregel. Det kan utvises skjønn og avvikes fra disse i spesielle tilfeller.

3 Arbeidsgruppens vurdering med hensyn til Prioriteringsmeldingen og høringsnotat til endringer i Legemiddelforskriften

Mandat for arbeidsgruppen

⁷ Målgruppen for tiltaket er p.t. ikke rammet av den sykdom eller skade som det er aktuelt å forebygge mot. Den aktuelle målgruppen for et forebyggingstiltak kan imidlertid være rammet av annen sykdom og er altså «(p.t) ikke fri for all sykdom», men kan likevel karakteriseres som «frisk» i denne sammenheng.

- Helse- og omsorgsdepartementet har i brev 28.6.16 gitt oppdrag til Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet og Helsedirektoratet, i samråd med de regionale helseforetakene om å operasjonalisere de (senere) vedtatte prinsippene for prioritering, herunder alvorlighet.

For å utføre oppdraget er en tverretattlig arbeidsgruppe etablert. Arbeidsgruppen består av representanter fra de nevnte aktørene samt Sykehusinnkjøp HF.

- Foretaksmøtet 10.1.2017 ba de regionale helseforetakene om følgende: «De regionale helseforetakene og Statens legemiddelverk skal etablere en felles tilnærming til hvordan prinsippene for prioritering skal operasjonaliseres i tråd med forslagene i meldingen og tilpasset endringene i legemiddelforskriften som vil bli sendt på høring i 2017» (4).
- I legemiddelforskriften § 14-4 om innhenting av opplysninger fra legemidlets rettighetsinnehaver ved metodevurderinger framgår det at «Statens legemiddelverk fastsetter nærmere retningslinjer for gjennomføring av bestemmelsen.» (3)

Føringer fra Prioriteringsmeldingen og Legemiddelforskriften (herunder høringsnotatet).

Verken i Prioriteringsmeldingen, i Stortingets behandling av denne eller i Legemiddelforskriften er det konkretisert hvordan inndelingen mellom behandling og forebygging skal være ved beregning av alvorlighet. I Prioriteringsmeldingen og i Helse- og omsorgsdepartementets høringsnotat til endringer i legemiddelforskriften (5) er imidlertid kolesterolsenkende legemidler brukt som eksempel på sekundærforebyggende tiltak.

I Prioriteringsmeldingens del om alvorlighet og forebygging poengteres det at i mange tilfeller vil det være uklart hva som er et forebyggende tiltak og hva som inngår som behandling av en sykdom. Ofte kan det også være en glidende grense mellom behandling og forebygging.

I Prioriteringsmeldingen anføres det at forebyggende tiltak kan deles inn i tre hovedkategorier (Kap. 5.3). Kategoriene i Prioriteringsmeldingen knyttes ikke direkte opp til hvordan alvorlighetsgrad skal beregnes. I meldingen heter det: «Den første kategorien er tiltak rettet mot *forebygging eller behandling* av definerte pasientgrupper eller sykdomstilstander der tiltaket besluttes og/eller gjennomføres i helsetjenesten. Dette kan være beslutninger på gruppenivå om innføring av legemidler og andre metoder i helsetjenesten eller beslutninger på klinisk nivå knyttet til forebyggende behandling av enkeltpasienter.»

Arbeidsgruppens vurdering

Beregningsprinsipp «Behandling» og «Forebygging» kan gi stor forskjell i beregnet APT, og dermed hva betalingsvilligheten kan være for det enkelte tiltak. Ofte vil beregnet APT være lavere ved beregningsprinsipp «Behandling» enn ved beregningsprinsipp «Forebygging». Et eksempel er HPV-vaksine av 13-14-år gamle jenter der beregningsprinsipp «Behandling» gir en lav APT. APT beregnes da som et gjennomsnitt for hele gruppen som får vaksinen, dvs. for friske 13-14 år gamle jenter. Gjennomsnittlig forventet helsetap for hele denne gruppen er lav, idet kun en svært liten andel rammes av livmorhalskreft m.m. senere i livet. Behandlingsprinsipp «Forebygging» gir høyere APT, idet APT beregnes som et gjennomsnitt kun for de som rammes av livmorhalskreft m.m.

Arbeidsgruppen har lagt til grunn følgende hensyn i sitt forslag til veiledende hovedprinsipper for å bruke hhv. beregningsprinsipp «Behandling» og «Forebygging» for fastsetting av APT:

- likebehandling og konsistens mellom sakene i hurtig metodevurdering
- forhindre «utgliding» i retning av å betrakte alle tiltak med elementer av forebygging i seg som forebyggende.

Arbeidsgruppens forslag vil innebære at beregningsprinsipp «Behandling» vil bli brukt for så å si alle legemidler som vurderes på gruppenivå. Arbeidsgruppens anbefaling innebærer at legemiddeltiltak for å redusere risiko for framtidige hendelser/sykdommer kan få en lavere APT enn tiltak for behandling av de samme hendelsene/sykdommene når de er manifestert.

Avgrensingen av forebygging mht. beregning av APT kan av noen muligens oppfattes som noe snevrere enn forslagene i Prioriteringsmeldingen. Arbeidsgruppen mener likevel at det er tungtveiende argumenter for vårt forslag til hensiktsmessig operasjonalisering i praksis.

Arbeidsgruppen anbefaler at beregningsprinsippene og inndelingen som er beskrevet over, brukes som hovedregel. Det kan utvises skjønn i spesielle tilfeller. Arbeidsgruppen viser også til at det i noen tilfeller kan være behov for å se hen til andre verktøy for prioriteringsbeslutninger. Når det f.eks. er aktuelt å sammenlikne flere alternative behandlingsalternativer, kan det være hensiktsmessig å foreta en fullstendig metodevurdering.

VEDLEGG - Eksempler

Ut ifra prinsippene omtalt over vurderer arbeidsgruppa at følgende eksempler kan vurderes som behandling i denne sammenheng, og at prinsipp «Behandling» bør brukes i beregning av APT:

- Neoadjuvant og adjuvant terapi

Adjuvant kreftbehandling kommer i tillegg til kirurgi og målet er å maksimere effekten av kirurgi. Terapien reduserer risiko for tilbakefall. Noe av gevinsten kommer ved reduksjon i antall tilbakefall. Både helsepersonell og pasient vil betrakte dette som en integrert del av behandlingen. Kirurgi, adjuvant tilleggsbehandling og senere behandling av metastaser er alle behandlinger av samme kreftsykdom. Det blir derfor ikke riktig å betrakte deler av denne behandlingsrekken som forebygging.

- Profylaktisk behandling av migrene

Ordet profylaktisk reflekterer at det ikke er anfallsbehandling av migrene. Legemidlene kan redusere antall anfall hos de som alt har migrene. Men det er ikke forebygging i den forstand at det hindrer at nye pasienter får sykdommen migrene.

- Legemidler for behandling av multipel sklerose (MS)

Dette kan være medikamenter som bremser det naturlige forløp av MS. Pasientene er diagnostisert med og under behandling for en livslang sykdom. Dette vurderes som behandling selv om en sentral hensikt er å hindre eller utsette framtidig forverring.

- Legemidler som behandler hepatitt C

Pasientene har en kronisk infeksjonssykdom med hepatitt C virus, som legemidlene er rettet mot. Legemidlene gjør at pasientene blir virusfri. Hovedmålet med behandlingen er å hindre komplikasjoner av hepatitt C, dvs. utvikling av levercirrhose og dermed redusere risikoen for bl.a. leverkreft. Et annet mål er å redusere risikoen for smitte til andre.

- Blodsukkersenkende legemidler ved diabetes I og II

Pasientene har en kronisk sykdom, som legemiddelbehandlingen er rettet mot. Ved diabetes I og II gir behandlingen bedre kontroll av blodsukker, og kan bidra til å hindre/ redusere diabetesrelaterte komplikasjoner på kort og lang sikt (f.eks. mikro- og makrovaskulære hendelser, nyresvikt m.m.).

- Kolesterol senkende legemidler for pasienter som har høyt kolesterol

Legemidlene gis til en pasientgruppe som har en risikofaktor (kolesterolnivå) for kardiovaskulære hendelser, og denne risikofaktoren som bør behandles. Legemidlene har en direkte effekt på denne tilstanden ved at man reduserer kolesterolnivået. Dette bør vurderes som behandling (av forhøyet kolesterol) når APT skal beregnes.

- Blodfortynnende legemidler ved atrieflimmer

Atrieflimmer er en sykdom. Legemidlene behandler ikke selve sykdommen, men gis for å redusere forekomsten av kardiovaskulære hendelser, dvs. følgehendelser av atrieflimmer. De som har atrieflimmer har diagnostisert sykdom og forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser. På grunn av forhøyet risiko for kardiovaskulære hendelser får de blodfortynnende medikamenter, slik at dette er behandling. Dette bør vurderes som behandling (knyttet til atrieflimmer) når APT skal beregnes.

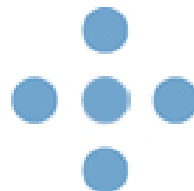
Ut ifra forslaget beskrevet over vurderer arbeidsgruppa at følgende eksempler kan vurderes som forebygging i denne sammenheng, og at prinsipp «Forebygging» skal brukes i beregning av APT:

- HPV-vaksine

Vaksinen rettes mot en i utgangspunktet frisk populasjon av jenter/unge kvinner.

Referanser

1. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016.
2. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler>].
3. Forskrift om endring i legemiddelforskriften, blåreseptforskriften og forskrift om rekvirering og utlevering av legemidler fra apotek 2017 [Available from: <https://lovdata.no/dokument/LTI/forskrift/2017-09-15-1408>].
4. Helse- og omsorgsdepartementet. Protokoll fra foretaksmøte i Helse Sør-Øst RHF. Krav og rammer m.v. for 2017. 2017 [Available from: <https://www.regjeringen.no/contentassets/2c9d258153ac4aafb06c86822c56ff56/protokollhelsesorostrhf10012017.pdf>].
5. Helse- og omsorgsdepartementet. Høringsnotat til endringer i legemiddelforskriften 2017 [Available from: <https://www.regjeringen.no/no/dokumenter/endringer-i-legemiddelforskriften-og-blareseptforskriften-mv/id2550213/?expand=horingsnotater>].



Møtedato: 21. januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sak 013-2019 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

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

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

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 11. januar 2019. Det er lagt inn to nye metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med **gult**). I tillegg er det to «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Det gjøres særskilt oppmerksom på at oversikten også inneholder kostnad per QUALY med priser som er unntatt offentlighet. Disse opplysningene er unntatt offentlighet, jf. off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

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

Stjørdal, 21. januar 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 11. januar 2019

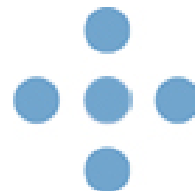
Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	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	Eribilin	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	Prostatakraft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakraft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	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	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekref, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866	Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940	Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA	Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016_0	Yervoy+Opdivo komb.	Ipiliumumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvite	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskeltrof	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja

	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. 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	nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC_ ALK positiv	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000	nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*	na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	Nei
	ID2017_074	Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	Ja til anbud

	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovi	HIV	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkasetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000	nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*	ikke besluttet enda
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	nei
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na	ikke besluttet enda
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000	ja
	ID2017_119	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner	nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	nei
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*	ikke besluttet enda
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000	ikke besluttet enda



Møtedato: 28. januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 14–2019 Referatsaker

Vedlagt oversendes kopi av følgende dokumenter:

1. Spinraza til alle SMA-pasienter – Uttalelse
 - a. oversendelsesbrev fra Helse og omsorgsdepartementet datert 04.01.2019
 - b. Uttalelse fra Rådet for likestilling av funksjonshemmede i Engerdal kommune, datert 14.09.2018

Forslag til beslutning:

Fremlagte dokumenter tas til orientering.

Vedlegg:



DET KONGELIGE
HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENT

Helse Midt-Norge RHF
Postboks 464
7501 STJØRDAL

Deres ref

Vår ref

Dato

17/4336-40

04. januar 2019

Spinraza til alle SMA-pasienter - Uttalelse

Vi viser til vedlagte brev og uttalelse fra rådet for likestilling av funksjonshemmede i Engerdal kommune av 14. september 2018.

Henvendelsen oversendes Helse Midt-Norge RHF v/ Beslutningsforum for Nye metoder som riktig adressat.

Med hilsen

Maiken Engelstad (e.f.)
avdelingsdirektør

Nora Gamst
seniorrådgiver

Dokumentet er elektronisk signert og har derfor ikke håndskrevne signaturer

Postadresse
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo
postmottak@hod.dep.no

Kontoradresse
Teatergt. 9
www.hod.dep.no

Telefon*
22 24 90 90
Org.nr.
983 887 406

Avdeling
Spesialisthelsetjenesteavdelingen

Saksbehandler
Nora Gamst
22 24 85 26



HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET
v/ Bent Høie
Postboks 8011 Dep
0030 OSLO

Vår ref.: 2018/1527-8498/2018
Deres ref.:
Saksbehandler: Lillian S. Lundby
Dato: 14.09.2018
Arkivkode:

Uttalelse vedrørende spinraza medisin

Rådet for likestilling av funksjonshemmede i Engerdal kommune vedtok på sitt møte 06.09.2018 og gi følgende uttalelse ang spinraza medisin;

Spinraza til alle SMA-pasienter.

«Uttalelse fra Rådet for likestilling av funksjonshemmede i Engerdal kommune.

Spinal Muskelatrophy (SMA) er en alvorlig diagnose med stadig forverring.

Det har ikke vært medisin for denne diagnosen før Spinraza kom på markedet. Mange med SMA har gått bort i ung alder og mange av de som lever med diagnosen i dag kjemper for livet hver gang de får en enkel forkjølelse.

De som har SMA opplever å få muskelkraften redusert gradvis og mister stadig nye ferdigheter og selvstendighet. Og blir stadig mer avhengig av hjelp.

Det er gledelig at de med SMA over atten år endelig får den livsnødvendige medisinen. Likevel er det uetisk og forkastelig at det vart satt ei aldersgrense på hvem som skal få Spinraza.

Spinraza blir kalt «livsforlengende». Det er imidlertid ikke bare snakk om å gi pasientene noen måneder ekstra å leve. Man vil kunne stoppe sykdommens utvikling og gjenvinne tapt muskelstyrke. Det er ikke uten grunn at medisinen kalles banebrytende. Statens legemiddelverk måtte i sin hurtige metodevirkning anerkjenne at nytteeffekten var dokumentert for alle typer SMA.

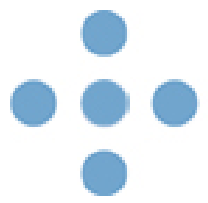
«Spinraza er livreddende».

Derfor krever vi i Rådet for likestilling av funksjonshemmede i Engerdal, at departementet gjør det eneste rette og gir Spinraza til alle SMA-pasienter.»

Med vennlig hilsen

Rådet for likestilling av funksjonshemmede i Engerdal kommune

Dette brevet er elektronisk godkjent og sendes derfor uten signatur.



Møtedato: 28. januar 2019

Vår ref.:
2019/26

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 21.01.2019

Sak 015-2019 Eventuelt