



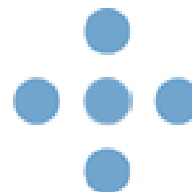
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 31.08 2020

Kl.: 09.30 – kl 11.00

Sted: Grev Wedels plass 5, Oslo



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

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

Deres ref.

Vår ref.:
20/00805

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

Sted/Dato:
Oslo, 24. august 2020

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 31. august 2020 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 31. august 2020 klokka 09:30
Møtested: Grev Wedels plass 5

Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

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

Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Ellen Nilsen på tlf. 997 49 706.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 069–2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 31. august 2020.

Saksnr.	Sakstittel
Sak 069-2020	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 070-2020	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 22. juni 2020
Sak 071-2020	ID2019_098 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt
Sak 072-2020	ID2018_014 Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC)
Sak 073-2020	ID2018_135 Abemaciclib (Verzenio) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft
Sak 074-2020	ID2019_053 Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv, tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling
Sak 075-2020	ID2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC)
Sak 076-2020	ID2019_065 Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)
Sak 077-2020	ID2018_049 Blodprøvebasert test ved preeklampsi. Bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi (svangerskapsforgiftning)
Sak 078-2020	Brukerrepresentant til Bestillerforum RHF
Sak 079-2020	Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder
Sak 080-2020	Referatsaker Kopi av mail fra Øyeavdelingen, OUS datert 20.08.2020, vedrørende ID 2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet
Sak 081-2020	Eventuelt

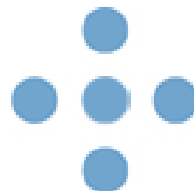
Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Besøksadresse
Parkgata 36
2303 Hamar

Postadresse
Postboks 404
2303 Hamar

Telefon: 02411 / 625 85 500
postmottak@helse-sorost.no
Org.nr. 991 324 968



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 070– 2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. juni 2020

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 22. juni 2020 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. juni 2020 godkjennes.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

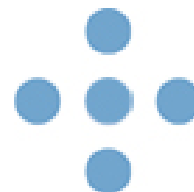
Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 22. juni 2020

Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2020/225

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

Sted/Dato:
Oslo, 31AUG2020



Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	22. juni 2020 klokka 10.00
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel Gardermoen

Tilstede

Navn:	
Stig A. Slørdahl	adm. direktør Helse Midt-Norge RHF
Cecilie Daae	adm. direktør Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør Helse Sør-Øst RHF
Inger Cathrine Bryne	adm. direktør Helse Vest RHF
Observatør:	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de regionale brukerutvalgene
Sekretariatet:	
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (telefon)
Hanne Sterten	senior kommunikasjonsrådgiver Helse Midt-Norge RHF
Bisittere:	
Geir Tollåli	fagdirektør Helse Nord RHF
Jan Frich	viseadministrerende direktør Helse Sør-Øst RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør Helse Vest RHF
Henrik Sandbu	fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder Statens Legemiddelverk
Hanne Husom Haukland	medisinsk rådgiver, Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder Helse Nord RHF
Tommy Juhl Nielsen	avdelingsleder Nye Metoder, divisjon legemidler, Sykehusinnkjøp HF (telefon)
Iselin Syversen	rådgiver forhandlinger divisjon legemidler Sykehusinnkjøp HF
Asbjørn Mack	fagsjef, divisjon legemidler Sykehusinnkjøp HF

Forfall

Navn:	
	Bjørn Guldvog, helsedirektør (observatør)
	Olav Slåttebrekk, ass. helsedirektør – vararepresentant for helsedirektør

Sak 057-2020 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 058-2020 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 25. mai 2020

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. mai 2020 godkjennes.

Sak 059-2020 Alternative prisavtaler

Beslutning:

1. Innkjøpsavtaler som de regionale helseforetakene inngår som følge av en beslutning i Beslutningsforum skal som hovedregel baseres på flat rabatt, men det etableres et rammeverk for unntaksvis bruk av alternative prisavtaler.
2. Sykehusinnkjøp HF kan etter forhåndsgodkjenning av fagdirektørene i RHF-ene ta initiativ til å utarbeide enkle avtaleforslag, slik som pris-volum-modeller. Avtaler som kan være mer kompliserte å håndtere, f.eks. registrering av behandling eller etablering av start- og stoppkriterier for behandling må forhåndsgodkjennes av Beslutningsforum for nye metoder før Sykehusinnkjøp kan igangsette forhandlinger.
3. Beslutningsforum for nye metoder gir sin tilslutning til rammeverk for alternative prisavtaler, gitt endringen om at alternative prisavtaler skal forhåndsgodkjennes før de bringes inn i forhandlingene.
4. Rammeverket trer i kraft fra 23. juni 2020.

Sak 060-2020 Retningslinjer for innføring av legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser

Beslutning:

1. Beslutningsforum for nye metoder legger til grunn følgende retningslinjer for innføring av legemidler i spesialisthelsetjenesten i sammenheng med anskaffelser:
 - *Nytt legemiddel der det ikke finnes faglig likeverdig alternativ innenfor aktuelt bruksområde:* Ingen endring fra dagens praksis. Legemiddelet kan tas i bruk fortløpende etter godkjenning i Beslutningsforum.

- *Legemiddel som får godkjent ny indikasjon. For dette bruksområdet finnes det ikke andre legemidler som blir vurdert som faglig likeverdig med det aktuelle legemiddelet:* Legemiddelet kan tas i bruk til det nye bruksområdet fortløpende etter godkjenning i Beslutningsforum. Dersom prisen som ligger til grunn for godkjenning medfører endring i rangering i andre eksisterende anbud, vil det bli gjennomført en ny konkurranse.
 - *Legemiddel (nytt eller eksisterende) der det allerede finnes faglig likeverdige alternativ innenfor aktuelt bruksområde:* Legemiddelet kan tas i bruk rutinemessig selv om det godkjennes etter tilbudsfrist. Det forutsettes at det er sendt inn anbudspris innen tilbudsfrist. Bruk av legemidler som innebærer ny pris i løpet av avtaleperioden, kan eventuelt kun tas i bruk unntaksvis. Unntaksvis bruk av legemidlene skal søkes gjennom allerede eksisterende ordning for unntak i Nye Metoder.
2. Sykehusinnkjøp utarbeider håndbok som tydeliggjør handlingsregler for de ulike scenarioene.
 3. De nye retningslinjene legges til grunn for anbudskonkurranser som lyses ut etter 1. juli 2020.
 4. Beslutningsforum for nye metoder ber om at det foretas en rapporteringene av erfaringene fra retningslinjene etter ett år.

**Sak 061-2020 ID2013_002, ID2013_007, ID2015_023 og ID2017_107
Pertuzumab (Perjeta) metastatisk brystkreft, adjuvant
og neoadjuvant - Vurdering av avtale**

Beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 062-2020 ID 2019_071 Benforankret ekstremitetsprotese

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

1. *Benforankret ekstremitetsprotese* kan innføres til bruk når konvensjonell protese ikke fungerer.
2. Bruken av benforankret ekstremitetsprotese må registreres i register.

Sak 063-2020 ID2019_047 MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og undersøkelser i ulike stillinger

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

1. *MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og undersøkelser i ulike stillinger* innføres ikke.
2. Folkehelseinstituttet har kartlagt kunnskapsgrunnlaget for bruken av MR-undersøkelser i vektbærende posisjon og i ulike stillinger og gjort en kunnskapsoppsummering. Det foreligger ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag til støtte for bruk av denne metoden.
3. Bruk av metoden kan eventuelt gjøres innen rammen av en klinisk studie.

Sak 064-2020 ID 2018_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

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.

1. *Lomitapid (Lojuxta)* innføres ikke til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi.
2. Det ville være ønskelig å kunne ta i bruk denne behandlingen til en svært begrenset pasientgruppe, men prisen for legemiddelet er alt for høy i forhold til dokumentert langtidseffekt.

Sak 065-2020 ID 2017_034 Neratinib (Nerlynx) til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overtrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden

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

1. *Neratinib (Nerlynx)* innføres ikke til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv, HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.
2. Data er umodne, og det er foreløpig for tidlig å si om behandlingen har effekt på totaloverlevelse. Prisen er for høy.

Sak 066-2020 ID 2013_033 Ruksolitinib (Jakavi) til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose

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.

1. *Ruksolitinib (Jakavi)* til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose innføres ikke nå.
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til størrelsen på den dokumenterte effekten og prisen er for høy.
3. Behandlingen kan videreføres hos pasienter som allerede benytter legemiddelet. Det skal ikke startes behandling til nye pasienter.

Sak 067-2020 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Beslutning:

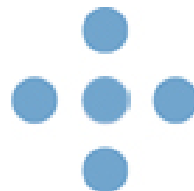
Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 8. juni 2020 tas til orientering.

Sak 068-2020 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Godkjent av Stig A. Slørdahl
i etterkant av møtet i
Beslutningsforum for nye metoder,
den 22. juni 2020

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 071- 2020 ID2019_098 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2019_098 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt 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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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. Upadacitinib (Rinvoq) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2019_098 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 20.08.2020

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID 2019_098 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen.

Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført en forenklet metodevurdering av legemiddelet upadacitinib (Rinvoq). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Rinvoq i henhold til bestilling *ID2019_098: Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt*, og godkjent preparatomtale. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Revmatoid artritt (RA) er en kronisk inflammatorisk, autoimmun sykdom som særlig rammer ledd i hender og føtter. Sykdommen karakteriseres av hevelse, ømhet og stivhet i ledd grunnet inflammasjon i leddkapselen, og etter hvert destruksjon av ledd. I tidlige faser av sykdommen vil grad av inflammasjon være bestemmende for leddsymptomer og funksjonsproblemer, mens leddskader vil forekomme i senere faser. RA er en systemisk sykdom som kan ramme hele kroppen, inkludert hjerte, lunger og øyne, og er forbundet med økt sykkelighet og dødelighet. Foruten genetisk disposisjon er røyking den viktigste ikke-genetiske risikofaktoren for utvikling av RA.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering med formål å oppsummere effekt og sikkerhet av upadacitinib. Legemiddelverket har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Pasientgrunnlag i Norge

Prevalensen av RA i den industrialiserte verden er på 0,5-1 %. Det vil si at 25 000 – 50 000 personer er rammet i Norge. Sykdommen kan ramme i alle aldre, men insidensen er høyest i aldersgruppen 45-65 år. Sykdommen er to til fire ganger vanligere hos kvinner enn hos menn. I følge tall hentet fra Norsk kvalitetsregister for artrittsykdommer (NorArtritt) bruker litt over en tredjedel av pasienter med RA et biologisk legemiddel. 8000 – 16 000 pasienter med revmatoid artritt behandles med biologiske og målrettede syntetiske DMARDs hvert år i Norge.

Behandlingsanbefalinger og norsk klinisk praksis

Behandling av RA tar sikte på å lindre symptomer og å forsinke sykdomsutviklingen. Symptomlindrende behandling består i hovedsak av smertestillende behandling i form av NSAIDs og generelle analgetika, og behandling med kortikosteroider. Den sykdomsmodifiserende behandlingen (disease modifying antirheumatic drugs = DMARDs) kan deles inn i tre grupper: konvensjonelle (cDMARDs), biologiske (bDMARDs) og målrettede syntetiske DMARDs (tsDMARDs). Rinvoq er en målrettet syntetisk DMARD.

Ved Diakonhjemmet sykehus er det utarbeidet *Nasjonal prosedyre for diagnostikk, behandling og oppfølging av revmatoid artritt i Norge*. I følge denne prosedyren er behandlingsmålet ved RA å oppnå en vedvarende remisjon, alternativt en vedvarende lav sykdomsaktivitet dersom det ikke er realistisk å oppnå remisjon.

Behandlingsrespons og behandlingsopplegg skal evalueres jevnlig (etter en til tre måneder) til behandlingsmålet er nådd.

Dersom bedring ikke ses etter tre måneder, er det lite sannsynlig at remisjon kan oppnås ved seks måneder, og behandling skal justeres eller endres.

Det er anbefalt at pasienter starter på cDMARDs, der metotreksat er førstevalg. Dersom det ikke oppnås tilstrekkelig respons innen tre måneder, skal den medikamentelle behandlingen intensiveres. Det kan da være aktuelt å legge til andre cDMARDs, som sulfasalazin eller hydroksyklorokin. For pasienter som ikke responderer tilfredsstillende på cDMARDs, bør bDMARDs eller tsDMARDs forsøkes, forutsatt at det foreligger objektive tegn til vedvarende inflammasjon.

bDMARDs og tsDMARDs skal primært benyttes i kombinasjon med cDMARDs, selv om noen utvalgte av disse kan benyttes som monoterapi ved intoleranse for eller kontraindikasjon for cDMARDs.

tsDMARDs omfatter i dag kun to JAK-hemmere (janus-kinasehemmere), mens gruppen bDMARDs inkluderer flere TNF-hemmere, samt andre legemidler med effekt på ulike signalveier i immunsystemet.

Tross ulike virkningsmekanismer og administrasjonsform (subkutan/infusjon versus peroral administrasjon), vurderes de biologiske og målrettede syntetiske DMARDs ut fra effekt og bivirkningsprofil som faglig likeverdige ved behandling av revmatoid artritt. På bakgrunn av dette er det i Norge anbud på disse legemidlene, LIS-TNF/BIO-anbudet. Det billigste legemiddelet i dette anbudet anbefales som førstevalg til nye pasienter.

Behandling med upadacitinib

Indikasjon

Upadacitinib er indisert til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs). Upadacitinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Virkningsmekanisme

Upadacitinib er en syntetisk, selektiv og reversibel JAK-hemmer. En hemming av JAK vil bremse aktiveringen av intracellulære signalveier og redusere inflammasjonsprosessen.

Dosering

Upadacitinib gis som tabletter. Anbefalt dose er 15 mg én gang daglig.

Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene fra studiene var øvre luftveisinfeksjoner (13,5 %), kvalme (3,5 %), økt kreatinfosfokinase i blod (2,5 %) og hoste (2,2 %). De mest vanlige alvorlige bivirkningene var alvorlige infeksjoner, hvor de hyppigste rapporterte alvorlige infeksjonene inkluderte lungebetennelse og cellulitt.

For utfyllende informasjon om upadacitinib henvises det til godkjent preparatomtale.

Effektdokumentasjon

Effekten av Rinvoq hos pasienter med moderat til alvorlig revmatoid artritt er dokumentert gjennom fem fase III-studier, hvor Rinvoq ble sammenlignet mot placebo, metotreksat (konvensjonell DMARD) og adalimumab (biologisk DMARD). Rinvoq viste bedre effekt enn placebo og metotreksat, og ikke dårligere effekt (non-inferiority) sammenlignet med adalimumab. *For oversikt over innsendt klinisk dokumentasjon og nærmere omtale av den, se rapporten side 12-22.*

EMA har vurdert at upadacitinib som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk hos voksne pasienter med RA som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs.

Helseøkonomi

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Pristilbud

Se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 26. juni 2020.

Basert på klinikerne Legemiddelverket har kontaktet og tilbakemelding fra LIS spesialistgruppe anses upadacitinib som faglig likeverdig med dagens behandling med tsDMARDs/bDMARDs ved behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt. Upadacitinib vil kunne gå inn i 2006b-anbudet slik som de andre godkjente JAK-hemmerne.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med upadacitinib er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen viser ikke at eventuelle fordeler ved behandling med upadacitinib, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettferdiggjøre at upadacitinib kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsalternativer til bruk ved moderat til alvorlig revmatoid artritt.

LIS TNF BIO anbudet

Med bakgrunn i metodevurderingen fra Legemiddelverket, samt vurdering fra LIS spesialistgruppe mener Sykehusinnkjøp at upadacitinib er et faglig likeverdig alternativ til andre preparater for revmatoid artritt som inngår i LIS TNF BIO anbudet.

Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Abbvie, 12.05.2020 mottatt pristilbud for upadacitinib. I tabellen under er behandlingskostnader ved bruk av upadacitinib sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på innkommede tilbud i LIS 2006b TNF BIO.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsår (oppstart) og senere behandlingsår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I anbudet vises kostnad for første behandlingsår, andre behandlingsår og rangering baserer seg på behandlingskostnad for de første to behandlingsår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Anbudsanbefalingene inkluderer kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst. Det vises rene legemiddelkostnader og behandlingskostnader inkludert infusjonskostnader.

Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på anbudspriser i LIS 2006 a og 2006b TNF BIO

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz			
Infliksimab Zessly			
Etanercept Enbrel			
Baricitinib Oluminant			
Tofacitinib Xeljanz			
Tocilizumab RoActemra			
Certolizumab pegol Cimzia			
Anakinra Kineret			
Golimumab Simponi 50mg			
Abatacept Orencia			

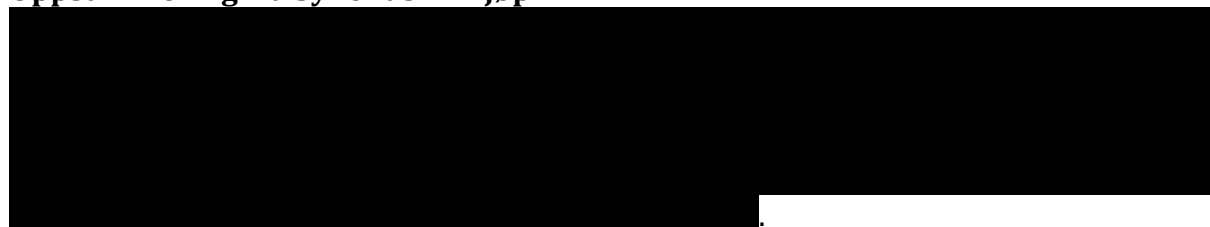
Behandlingskostnad inkludert infusjonskostnad

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Infliksimab Zessly			

Upadacitinib (Rinvoq) - Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på tilbudspris fra 12.05.2020

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Upadacitinib (Rinvoq)			

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp



Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. EMA har vurdert at upadacitinib som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk hos voksne pasienter med revmatoid artritt som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende medikamenter til behandling av revmatoid artritt. Basert på klinikerne Legemiddelverket har kontaktet og tilbakemelding fra LIS spesialistgruppe anses upadacitinib som faglig likeverdig med dagens behandling med tsDMARDs/bDMARDs ved behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt. Upadacitinib vil kunne gå inn i 2006b-anbudet slik som de andre godkjente JAK-hemmerne. Fagdirektørene anbefaler at upadacitinib (Rinvoq) kan innføres til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt. Legemiddelet skal inngå i anbud, og kan tas i bruk fra 1. februar 2021.

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

	Metode	Kommentar
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja. Den skal inngå i anbud.
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 RHF-ene innføre metoden?	Ja
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. [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 26. juni 2020.](#)
4. [Lenke til rapport:](#)
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_098_Upadacitinib Rinvoq moderat%20til%20alvorlig%20revmatoid%20artritt hurtig%20metodevurdering_%20offentlig.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_098_Upadacitinib_Rinvoq_moderat%20til%20alvorlig%20revmatoid%20artritt_hurtig%20metodevurdering_%20offentlig.pdf)

NYE METODER

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

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

Oslo 06. august 2020

Sak til beslutning:

ID2019_098 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt

Herved oversendes en sak til beslutning: «ID2019_098 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt», ID2019_098.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.08.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver
Tlf: 991 10 340

NYE METODER

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

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.09.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	18.11.2019
Kontakt med produsent opprettet	08.11.2019
Dokumentasjon mottatt	19.12.2019
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	29.04.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	13.05.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	25.05.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	06.06.2020
Dato mottatt i RHF-ene	06.06.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	12.05.2020
Dato for prisnotat	26.06.2020
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	158 dager, hvorav 0 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
---	--

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. juni 2020

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

ID2019_098 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt

Bakgrunn

Basert på klinikere Legemiddelverket har kontaktet, samt tilbakemelding fra LIS spesialistgruppe anser man at upadacitinib som faglig likeverdig med dagens behandling med tsDMARDs/bDMARDs ved behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt. Upadacitinib vil kunne gå inn i 2006b-anbudet slik som de andre godkjente JAK hemmerene.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke vurdert om behandling med upadacitinib er kostnadseffektiv. Den innsendte dokumentasjonen er ikke vurdert til å ha eventuelle fordeler ved behandling med upadacitinib, for eksempel bedre effekt eller lavere doseringshyppighet enn annen anbefalt biologisk behandling, kan rettfærdiggjøre at upadacitinib kan ha en høyere pris enn andre godkjente biologiske behandlingsoalternativer til bruk ved moderat til alvorlig revmatoid artritt.

LIS TNF BIO anbudet

Med bakgrunn i metodevurdering fra Legemiddelverket, samt LIS spesialistgruppe mener Sykehusinnkjøp at upadacitinib er et faglig likeverdig alternativ til andre preparater for revmatoid artritt som inngår i LIS TNF BIO anbudet.

Sykehusinnkjøp har etter forhandlinger med Abbvie mottatt pristilbud 12.05.2020 for upadacitinib. I tabellen under er behandlingsokostnader ved bruk av upadacitinib sammenlignet med øvrige biologiske legemidler basert på innkommende tilbud i LIS 2006b TNF BIO.

Behandlingskostnader kan være forskjellige første behandlingsoår (oppstart) og senere behandlingsoår (vedlikeholdsbehandling) på grunn av annen dosering ved oppstart. I anbudet vises kostnad for første behandlingsoår, andre behandlingsoår og rangering baserer seg på behandlingsokostnad for de første to behandlingsoår samlet. Kostnadene er oppgitt i LIS-AUP. Anbudsoanbefalingene inkluderer kostnad for infusjon for legemidler som settes intravenøst. Vi viser rene legemiddelkostnader og behandlingsokostnader inkludert infusjonskostnader.

**Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på anbudspriser i LIS 2006 a og 2006b TNF BIO**

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Adalimumab Hyrimoz			
Infliksimab Zessly			
Etanercept Enbrel			
Baricitinib Olluminant			
Tofacitinib Xeljanz			
Tocilizumab RoActemra			
Certolizumab pegol Cimzia			
Anakinra Kineret			
Golimumab Simponi 50mg			
Abatacept Orencia			

Behandlingskostnad inkludert infusjonskostnad

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Infliksimab Zessly			

Upadacitinib (Rinvoq) - Legemiddelkostnad for revmatoid artritt basert på tilbudspris fra 12.05.2020

Preparat	År 1	År 2	År 1 + 2
Upadacitinib (Rinvoq)			

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	25-05-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	Ingen henvendelse	

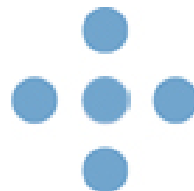


Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	12 -05-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	26 -06-2020	
Saksbehandlingstid:	33 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 33 dager.	

Oppsummering

Asbjørn Mack
Fagsjef

Tommy Juhl Nielsen
Avdelingsleder Nye Metoder



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 072- 2020 ID2018_014: Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID2018_014 Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC) 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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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. Apalutamid (Erleada) kan innføres til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 1. oktober 2020.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID2018_014 Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC)*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 20.08.2020

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID 2018_014 Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at apalutamid (Erleada) kan innføres til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC).

Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som ligger til grunn for denne beslutningen.

Behandlingen kan tas i bruk fra 1. oktober 2020.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført hurtig metodevurdering av legemiddelet apalutamid (Erleada). Prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Erleada er vurdert i henhold til bestilling *ID2018_014: Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft*, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Janssen-Cilag AS og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC)

Kreft i blærehalskjertelen (prostatakreft) er i dag den hyppigste kreftform hos menn i Norge. I perioden 2014-2018 utgjorde den cirka 28 % av alle nye krefttilfeller hos menn. I 2018 fikk 4848 menn prostatakreft i Norge, en nedgang i antall tilfeller fra 2017, da

5071 menn fikk diagnosen prostatakreft. Antallet nye tilfeller med prostatakreft i Norge i perioden 2014-2018 har sunket med 5,5 % sammenlignet med den foregående 5-årsperioden (2009-2013). I 2017 døde 934 personer av prostatakreft i Norge, noe som utgjorde ca. 16 % av alle kreftdødsårsaker hos menn dette året.

Det er fortsatt uklart hvorfor prostatakreft oppstår. Alder, arv, hormoner, kost, miljø og livsstil ser ut til å være av betydning for utvikling av sykdommen. 10 % av tilfellene har bakgrunn i arvelig disposisjon.

De siste 10-20 år er testing av prostataspesifikt antigen (PSA) tatt i bruk for tidlig påvisning av prostatasykdommer, deriblant kreft. For praktiske formål er PSA organspesifikk, men ikke kreftspesifikk. Forhøyede verdier av PSA kan finnes ved godartet prostataforstørrelse (BPH), prostatitt og andre ikke-ondartede tilstander. Økt bruk av PSA-målinger, etterfulgt av biopsier, har ført til at prostatakreft diagnostiseres tidligere i sykdomsforløpet. Median alder ved diagnosetidspunkt for prostatakreft har også gått ned, fra 74 år i periodene 1984-1988 og 1994-1998 til 69 år i perioden 2014-2018.

Sykdomsutvikling og behandling av prostatakreft er nøye relatert til sykdomsstadium og sykdomsutbredelse. Det er vesentlig å skille mellom kurérbar sykdom, potensielt kurérbar sykdom og pasienter som er i en palliativ situasjon. Grensene mellom disse gruppene er ikke entydige. For nærmere omtale, *se metodevurderingsrapporten, kapittel 1.2, side 15-19.*

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft (nmCRPC) er en alvorlig tilstand med høy risiko for å progrediere til metastaserende sykdom (mCRPC). Disse pasientene har betydelig reduserte levetidsutsikter.

Alvorlighetsgraden er representert ved absolutt prognosetap (APT) for pasienter som får dagens standardbehandling. Legemiddelverket har beregnet APT for den aktuelle pasientpopulasjonen, behandlet med dagens standardbehandling (androgen deprivasjonsterapi (ADT) alene), til ca. 6,4 kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Pasientgrunnlag i Norge

Basert på innspill fra klinikere antas det at det i Norge vil være cirka 50-100 nye pasienter årlig som er aktuelle for behandling med Erleada i kombinasjon med ADT.

Behandling med apalutamid

Erleada er et legemiddel til behandling av prostatakreft, i de tilfeller der sykdommen ikke har metastasert, men hvor sykdommen ikke lenger responderer på ADT.

Indikasjon

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

Virkningsmekanisme

Apalutamid er en oralt administrert, selektiv androgenreseptor (AR)-hemmer.

Apalutamid bindes til reseptorer i tumorceller, og hindrer dermed testosteron og andre

mannlige kjønns hormoner (androgener) fra å binde seg til disse reseptorene. Siden tumorcellene er avhengige av aktiverte androgenreseptorer for å overleve og vokse, vil blokkering av disse reseptorene stoppe celledøds og medføre celledød for tumorcellene.

Dosering

Den anbefalte dosen er 240 mg (fire 60 mg tabletter) som en oral daglig enkeltdose. Tablettene skal svelges hele og kan tas med eller uten mat. Ved toksisitet grad ≥ 3 eller uakseptabel bivirkning skal doseringen utsettes fremfor å seponere behandlingen permanent, inntil symptomene bedres til grad ≤ 1 eller opprinnelig grad, og deretter gjenopptas med samme dose eller om nødvendig, redusert dose (180 mg eller 120 mg).

Medisinsk kastrasjon med gonadotropinfrisettende hormonanalog (GnRH-analog) skal fortsette under behandling hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved behandling med apalutamid er fatigue (30 %), hudutslett (24 % alle grader), vekttap (16 %), artralgi (16 %) og fall (16 %). Andre viktige bivirkninger omfatter frakturer (12 %) og hypotyreose (8 %).

For utfyllende informasjon om apalutamid, se preparatomtalen for Erleada.

Behandling i norsk klinisk praksis

I behandlingen av prostatakreft benyttes ofte legemidler til medikamentell/kjemisk kastrasjon, med den hensikt å redusere mengden androgener i blodet. Derved fjernes/hemmes testosteronets vekst-stimulerende effekt på kreftcellene. Før eller siden vil kreftceller stimuleres av minimale androgennivåer i blodet eller vokse uavhengig av androgenstimulering. Sykdommen går da over fra kastrasjonsfølsom fase til kastrasjonsresistent fase. ADT har lenge vært standardbehandling ved prostatakreft for å fjerne androgenstimulering av kreftcellene hos pasienter som ikke er kirurgisk kastrert (orkiektomi). Kastrasjonsbehandlingen med ADT fortsettes også i den kastrasjonsresistente fasen og gis i prinsippet som livslang behandling, da seponering kan lede til raskere utvikling av metastaser.

Norsk praksis/norske retningslinjer

Det foreligger et «*Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft*» fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i juli 2015. Ifølge norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med har det de siste årene vært arbeidet med å revidere det nasjonale handlingsprogrammet, men en oppdatert versjon er så langt ikke blitt ferdigstilt/publisert. For nærmere omtale, se rapporten, side 21-23.

Komparator

Den generelle anbefalingen for pasienter med nmCRPC er å fortsette behandlingen som omtales som androgen deprivasjonsterapi (ADT), samt videre observasjon. Med utgangspunkt i dette, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er ADT-behandling. Dette støttes også av norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

For nærmere omtale av ADT-behandling, se rapporten, side 23-26.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget for den helseøkonomiske analysen er basert på den randomiserte, placebo-kontrollerte, dobbelt-blindete fase III-studien SPARTAN, hvor behandling med Erleada i kombinasjon med ADT, bestående av gonadotropin-frisettende hormonanaloger eller orkiektomi, ble sammenlignet med ADT alene. Pasienter med ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakraft, og med høy risiko for å utvikle metastaser, ble inkludert i studien. Pasientpopulasjon og komparator ble vurdert som relevante for norske forhold. Resultater fra SPARTAN-studien viste en signifikant lengre metastasefri overlevelse (MFS) ved bruk av Erleada i kombinasjon med ADT (median MFS 40,5 måneder), sammenlignet med ADT alene (median MFS 15,7 måneder).

Ved tidspunktet for den andre interimsanalysen (IA2) ble det ikke vist en statistisk signifikant overlevelsesegevinst, men data for totaloverlevelse (OS) var fortsatt umodne, og med få antall hendelser. Median overlevelse ved IA2 ble ikke nådd for noen av behandlingsarmene.

I SPARTAN-studien ble pasienter som progredierte til metastaserende sykdom gitt påfølgende behandling med abirateron eller enzalutamid. Disse legemidlene har lignende virkningsmekanismer som apalutamid, henholdsvis en direkte hemming av androgensyntese eller androgensignaler. Klinikere som Legemiddelverket har kontaktet mener at pasienter i norsk klinisk praksis, som har progrediert under behandling med apalutamid, vil bli behandlet med kjemoterapi (docetaxel, etterfulgt av kabazitaxel og evt. radium-223). Hverken abirateron eller enzalutamid vurderes som aktuelle på grunn av stor grad av kryssresistens (abirateron) eller overlappende virkningsmekanisme (enzalutamid). Det er derfor en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til overførbarhet av påfølgende behandlingslinjer til norsk klinisk praksis, noe som kan påvirke effektdata for totaloverlevelse. Likevel, i sin helhet anses overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis som tilstrekkelig god.

Legemiddelverket vurderer at effekt med hensyn på metastasefri overlevelse og sikkerhet ved behandling med Erleada i kombinasjon med ADT er godt dokumentert. Dataene for totaloverlevelse ved tidspunktet for den andre interimsanalysen (IA2) var fortsatt umodne. Det gjør at langtidsgevinsten ved behandlingen, med hensyn på dødelighet, er noe usikker. Nye data som foreligger etter at siste dataanalyse ble gjort («final analysis», mai 2020) ble forelagt Legemiddelverket helt i sluttfasen av denne metodevurderingen. Disse oppdaterte dataene viser at median OS var signifikant lengre for pasienter som fikk behandling med apalutamid + ADT (73,9 måneder) sammenlignet med placebo (59,9 måneder) (HR=0,78; p=0,0161). Median behandlingstid ved dette analysetidspunktet var 33 måneder for apalutamid + ADT versus 12 måneder for placebo + ADT. Dataene viser en forbedret OS fra forrige datakutt. Disse dataene ble ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell. Legemiddelverket vurderer at dette kan indikere at den estimerte nyttegevinsten av behandling med apalutamid + ADT basert på innsendt modell er underestimert i forhold til en oppdatert modell som inkluderer mer modne OS-data. Resultatene i denne metodevurderingen er derfor sannsynligvis konservative anslag i den forstand at IKER kan være overestimert.

De nye dataene er publisert på ASCO i juni 2020-møtet¹, men ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell. Legemiddelverket fant det ikke hensiktsmessig å

¹ <https://meetinglibrary.asco.org/record/187437/abstract>

avvente en slik oppdatering av søknaden på det tidspunkt i saksbehandlingen da dataene ble framlagt.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte bivirkningene, uavhengig av alvorlighetsgrad og med en frekvens på $\geq 15\%$, inkluderte fatigue, hypertensjon, diaré, fall, kvalme, artralgi, vektnedgang, ryggsmarter og hetetokter. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 var høyere hos pasienter som mottok apalutamid (53,1 %) sammenlignet med pasienter som mottok placebo (36,7 %). Bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 og 4 som forekom hyppigere i apalutamid-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen var hovedsakelig hypertensjon, hudutslett, benbrudd og fall. Andelen pasienter som avsluttet behandling som følge av bivirkninger var høyere i apalutamid-gruppen sammenlignet med placebo-gruppen.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse og forutsetningene for denne. Legemiddelverket har lagt til grunn de samme forutsetningene som i base case analysen til Janssen- Cilag, bortsett fra en del endringer. *For nærmere omtale av disse endringene, resultater og sensitivitets- og scenarioanalyser, se rapporten, side 74 -79.*

I Legemiddelverkets hovedanalyse, når legemiddelpriser er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) ekskl. merverdiavgift (mva.), er merkostnad for Erleada i kombinasjon med ADT sammenlignet med ADT alene (inkrementell kostnads-effekt rate; IKER):

1 235 634 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1 136 209 NOK per vunnet leveår.

Janssen-Cilag har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for Erleada. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for Erleada sammenliknet med ADT alene ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva. per juni 2020) for alle legemidlene som inngår i analysen er:

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

Et vesentlig usikkerhetsmoment i analysene er effekten av den påfølgende behandlingen pasientene vil få etter progresjon på Erleada, altså overførbarheten av det som ble gitt i SPARTAN-studien versus norsk klinisk praksis. På bakgrunn av innspill fra norske klinikere, og betydningen valget av påfølgende behandling har for resultatene, velger Legemiddelverket å presentere resultatet også for scenarioanalysen der forutsetningene for påfølgende behandling er endret. Ved endret påfølgende behandling i henhold til norsk klinisk praksis er merkostnaden for Erleada sammenlignet med ADT alene når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP (ekskl. mva.):

858 458 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

788 884 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelprisene baseres på LIS-AUP per juni 2020 (ekskl. mva.) i dette scenariet, blir merkostnaden for Erleada sammenliknet med ADT alene:

	NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
--	--

■■■■ NOK per vunnet leveår

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar i sin hovedanalyse at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk apalutamid (Erleada) ved behandling av ikke-metastaserende, kastrasjonsresistent prostatakreft vil være cirka 70 MNOK (inkl. mva.) per år i år fem når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på cirka ■■■■ MNOK.

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets scenarioanalyse med endret påfølgende behandling, som i større grad reflekterer norsk klinisk praksis, er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med apalutamid (Erleada) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 53 MNOK (inkl. mva.) i det femte budsjettåret når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på ca. ■■■■ MNOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Det er usikkerhet i analysene vedrørende effekten av den påfølgende behandlingen pasientene vil få etter progresjon på apalutamid, altså overførbarheten av det som ble gitt i SPARTAN-studien versus norsk klinisk praksis. Dette er tatt hensyn til ved å presentere et scenario der forutsetningene for påfølgende behandling er endret til å i større grad reflektere forventet behandling i norsk klinisk praksis, der det antas at andregenerasjons ADT ikke vil brukes i flere linjer. I dette scenariet har Legemiddelverket antatt at endret påfølgende behandling ikke påvirker den kliniske effekten som er modellert. Kostnadene vil imidlertid reduseres i stor grad fordi det vil benyttes billigere alternativer etter progresjon enn å benytte andregenerasjons ADT i flere linjer. Dette reduserer kostnadene i apalutamid-armen i modellen i størst grad, og gir dermed en lavere IKER enn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Antagelsen om at effekten av påfølgende behandling ikke påvirkes av bruk av andregenerasjons ADT i flere linjer er imidlertid ikke dokumentert.

På grunn av umodne data ved tidspunktet for den andre interimsanalysen (IA2), er det noe usikkerhet knyttet til langtidsgevinsten ved behandlingen, med hensyn på dødelighet. De nye dataene som foreligger etter at siste dataanalyse ble gjort («final analysis», mai 2020) viser en positiv trend i overlevelsesgevinst. Disse dataene er nå publisert, men ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell. Det kan derfor ikke trekkes noen sikre konklusjoner om hvorvidt behandling med apalutamid i kombinasjon med ADT i en tidligere (ikke-metastaserende) fase av sykdommen vil kunne gi en gevinst på levetidsutsiktene til pasientene.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har etter prisforhandling 20.01.2019 mottatt pristilbud fra Janssen-Cilag, se notat fra Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler (LIS), datert 22. juni 2020.

Legemiddelverket har godtatt ADT som dagens standardbehandling i denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har lagt fram to resultater av den helseøkonomiske analysen:

1. Analyse som baserer seg på studiedata og base case til Janssen-Cilag, der det benyttes annengenerasjons antiandrogener (som enzalutamid eller abirateron) i senere behandlingslinjer.

2. Analyse som baserer seg på et scenario der påfølgende behandling er mer i tråd med det man forventer vil være norsk klinisk praksis – det vil si at det ikke byttes til et annet antiandrogen etter svikt på apalutamid.

Pristilbudet fra Janssen – Cilag 20.01.2020:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
512560	Erleada tabletter 60 mg, 112 stk.	37 292,20		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP.
Månedskostnaden er beregnet med dosering 4 tabletter daglig i henhold til SPC.
Årskostnaden for Erleada er cirka [REDACTED] NOK med LIS-AUP.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Legemiddelverket har beregnet to ulike kostnadseffektivitetsratioer. Forskjellen ligger i hvilken behandling som vil bli gitt i behandlingslinje ETTER apalutamid, og er henholdsvis [REDACTED] (basert på behandlingen som ble gitt i studien etter progresjon) og [REDACTED] (basert på hvilken behandling som forventes benyttet i senere behandlingslinjer i norsk klinisk praksis).

[REDACTED]

Anbefalinger om behandling i andre land

Det foreligger ikke anbefalinger vedrørende denne metoden verken hos svenske Nya terapier, danske Medicinrådet eller hos NICE i Storbritannia.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Legemiddelverket vurderer at effekt med hensyn på metastasefri overlevelse og sikkerhet ved behandling med Erleada i kombinasjon med ADT er godt dokumentert. Dataene for totaloverlevelse i SPARTAN-studien ved tidspunktet for den andre interimsanalysen er fortsatt umodne. Langtidsgevinsten ved behandlingen, med hensyn på dødelighet, er derfor noe usikker. Nye data fra mai 2020 er forelagt Legemiddelverket helt i slutfasen av denne metodevurderingen. Disse nye data viser en positiv trend i overlevelsesgevinst. Nyttegevinsten av denne behandlingen kan være noe underestimert, og IKER noe overestimert i analysen. Disse nye data er nå publisert, men ble ikke innarbeidet i en oppdatert helseøkonomisk modell.

I SPARTAN-studien fikk pasientene som hadde progresjon til metastatisk sykdom påfølgende behandling som samsvarer lite med norsk klinisk praksis. Det er derfor en vesentlig grad av usikkerhet knyttet til overførbarhet av påfølgende behandlingslinjer til norsk klinisk praksis. Dette kan påvirke effektdata for totaloverlevelse. I sin helhet anses overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis som tilstrekkelig god. For denne pasientgruppen er absolutt prognosetap beregnet til cirka 6,4 QALY. Med siste

tilbudte pris fra firma, og når en ser hen til oppdaterte studiedata, anses behandlingen å være kostnadseffektiv. Fagdirektørene anbefaler at apalutamid (Erleada) kan innføres til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC).

	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)?	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 RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Aktuelle nasjonale retningslinjer må oppdateres.
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. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 22. juni 2020

Lenke til rapport:

https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_014_Apalutamide_Erleada_kast_raksjonsresistent%20ikke-metastatisk%20prostatakraft-%20Hurtig%20metodevurdering_offentlig.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 06. august 2020

Sak til beslutning:

ID2018_014 Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC)

Herved oversendes en sak til beslutning: «Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC)», ID2018_014.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.08.2020 klarert at metodevurdering og tilhørende prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver
Tlf: 991 10 340

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	23.02.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.04.2018
Kontakt med produsent opprettet	30.08.2018
Dokumentasjon mottatt	22.10.2019
Start metodevurdering	22.10.2019
Fageksperter kontaktet første gang	28.02.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	31.10.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	22.06.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	06.06.2020
Dato mottatt i RHF-ene	06.06.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 27.02.2020, 06.03.2020 og 25.03.2020. Mottatt 11.03.2020, 19.03.2020, 16.04.2020 og 20.05.2020
Dato for ny pris gitt	12.05.2020
Dato for prisnotat	26.06.2020
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	244 dager, hvorav 45 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket 199 dager.

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 22. juni 2020

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

ID2018_014: Apalutamid (Erleada) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC)

Bakgrunn

Det vises til ID20018_014 metodevurdering fra Legemiddelverket for apalutamid til behandling av ikke-metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakreft. Apalutamid + ADT (androgen deprivasjonsterapi) er sammenlignet med ADT alene i en kostnad-nytte analyse. Legemiddelverket har godtatt ADT som dagens standardbehandling i denne pasientpopulasjonen. Legemiddelverket har lagt fram to resultater av den helseøkonomiske analysen:

1. Analyse som baserer seg på studiedata og base case til Janssen-Cilag, der det benyttes annengenerasjons antiandrogener (som enzalutamid eller abirateron) i senere behandlingslinjer.
2. Analyse som baserer seg på et scenario der påfølgende behandling er mer i tråd med det man forventer vil være norsk klinisk praksis – dvs. at det ikke byttes til et annet antiandrogen etter svikt på apalutamid.

Janssen-Cilag har 20.1.2019 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
512560	Erleada tabletter 60 mg, 112 stk.	37 292,20		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 4 tabletter daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Erleada er om lag [REDACTED] med LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at sykdommen har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 6,4 med dagens standardbehandling (ADT). [REDACTED]. Det er usikkerhet forbundet med analysene, og dette er oppsummert i eget avsnitt i metodevurderingsrapporten.



Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
SLV sin hovedanalyse basert på studiedata (med abirateron eller enzalutamid i påfølgende behandlingslinjer): Med maks AUP uten mva.	1 235 634 NOK
Med LIS pris mottatt 20.01.2020 uten mva.	
Scenarionalyse basert på forventet klinisk praksis i Norge: Med maks AUP uten mva.	858 458 NOK
Med LIS pris mottatt 20.01.2020 uten mva.	

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket legger til grunn at 50-100 pasienter årlig vil kunne være aktuelle for behandling med Erleada. Budsjettkonsekvensene er beregnet med utgangspunkt i 102 pasienter, noe som gir budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett på hhv. [REDACTED] og [REDACTED] i det femte budsjettåret i de to analysene over (med rabatterte priser).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Erleada får positiv beslutning i Beslutningsforum 24.8.2020, kan legemiddelet tas i bruk fra 1. oktober 2020.

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	28-11-2019	26-05-2020 (utkast rapport) 22-06-2020 (endelig rapport)
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	09 -12-2019	29-05-2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	20-01-2020	29-05-2020
Prisnotat ferdigstilt:	22-06-2020	
Saksbehandlingstid:	208 dager I påvente av prisopplysninger fra firma: 43 dager I påvente av ferdig rapport: 208 dager 208 dager hvorav 43 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 165 dager. Saksbehandlingstid etter mottatt endelig rapport: 0 dager.	

Oppsummering

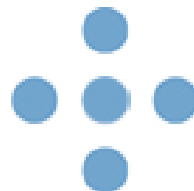
Legemiddelverket har beregnet to ulike kostnadseffektivitetsratioer. Forskjellen ligger i hvilken behandling som vil bli gitt i behandlingslinje ETTER apalutamid, og er hhv. [REDACTED] (basert på behandlingen som ble gitt i studien etter progresjon) og [REDACTED] (basert på hvilken behandling som forventes benyttet i senere behandlingslinjer i norsk klinisk praksis). [REDACTED]



[REDACTED]

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Rådgiver



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 073- 2020 ID 2018_135 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID 2018_135 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft 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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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. Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant kan innføres til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan tas i bruk fra 1. september 2020.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID 2018_135 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 20.08.2020

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID 2018_135 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant kan innføres til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

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

Behandlingen kan tas i bruk fra 1. september 2020.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av Verzenios i henhold til bestilling *ID2018_135 Abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Lilly. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Brystkreft er den hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner. Sykdommen karakteriseres av svært varierende forløp, fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. 25–30 % av tilfellene er aggressive. Det vanligste er at tumorceller invaderer lymfekar og metastaserer til perifere lymfeknuter, primært i

armhulen. Dette gjelder cirka 25 % av pasientene ved diagnosetidspunktet. For pasienter med omfattende spredning til armhule, svulst over fem cm eller svulst som har vokst inn i hud/brystvegg, betegnes brystkreften som lokalavansert. Cirka 10 % av all brystkreft er lokalavansert eller stadium tre ved diagnosetidspunkt. Metastatisk brystkreft innebærer at kreftcellene har spredd seg via blodbanen og ført til nye svulster/metastaser til andre organer. Kun en liten andel av totalpopulasjonen som blir diagnostisert med brystkreft har fjernspredning ved diagnosetidspunktet. Per i dag finnes ikke kurativ behandling ved metastatisk brystkreft.

De fleste som rammes av brystkreft er kvinner over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 63 år. I følge kliniker konferert ved metodevurderingen av palbociklib vil pasienter som behandles med endokrin behandling være omtrentlig like gamle i første og andre linje, kanskje litt eldre i andre linje. I Norge er 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor-positiv (ER+), 68 % er progesteronreseptor-positiv (PR+), og 86 % av pasientene er HER2-negative.

Alvorlighet og prognosetap

Dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt og sikkerhet av det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurdering av ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med fulvestrant på lignende indikasjoner ble det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på henholdsvis cirka 13-14 og 17 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Cirka 100 (-200) pasienter er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer i andre linje hvert år i Norge. Generelt vurderes CDK4/6 hemmerne ribociklib og palbociklib å være bedre tolerert enn abemaciclib. Det antas derfor at kun en mindre andel pasienter som har problemer knyttet til beinmargsdepresjon vil motta abemaciclib. Tall fra Reseptregisteret viser at ingen pasienter hentet ut abemaciclib på resept i 2019. Tall fra Farmalogg viser at det mellom 1. januar og 31. mai 2020 var hentet ut 18 pakker, dette tilsvarer bruk av abemaciclib for cirka ti pasienter. Totalt 750 pasienter benyttet CDK4/6 hemmer i første og andre linje i 2019 (Reseptregisteret).

Behandling av lokalavansert/metastatisk brystkreft i første linje

Behandling med abemaciclib

Abemaciclib (Verzenios) er et peroralt legemiddel til behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Indikasjon

Abemaciclib er indisert til behandling av kvinner med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som har fått tidligere endokrin behandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner bør endokrin behandling kombineres med en luteiniserende hormon-frigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Denne bestillingen er en metodevurdering av abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Abemaciklib i kombinasjon med aromatasehemmer er allerede innført på bakgrunn av en tidligere metodevurdering (ID2018_027; sak 93-2019 i Beslutningsforum).

Virkningsmekanisme

Abemaciklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Disse kinasene er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

I kombinasjon med fulvestrant øker hemmingen av tumorvekst.

Dosering

Anbefalt dose abemaciklib er én tablett á 150 mg to ganger daglig i kombinasjon med endokrin behandling. Abemaciklib bør tas kontinuerlig (dag 1-28 av gjentatte 28-dagerssykluser) så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen eller inntil uakseptabel toksisitet inntreffer. Ved enkelte bivirkninger kan doseavbrudd og/eller dosereduksjon være aktuelt, se preparatomtalen for nærmere beskrivelse.

Bivirkninger

Sikkerhetsdata for abemaciklib i kombinasjon med fulvestrant skriver seg fra MONARCH-2 studien. De vanligste bivirkningene i studien var diaré (86 %), neutropeni (46 %), kvalme (45 %), fatigue (40 %), magesmerter (35 %), anemi (29 %), leukopeni (28%), oppkast (26 %), hodepine (20 %) og alopeci (16 %). For mer detaljert informasjon, se preparatomtale for Verzenios.

Behandlingsretningslinjer og plassering av abemaciklib – fulvestrant i behandlingstilbudet

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i mai 2020. Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG). *Tabell 1, side 15 i metodevurderingsrapporten* angir plassering av CDK4/6 hemmere i kombinasjon med fulvestrant i den norske algoritmen for behandling av endokrinfølsom, metastatisk brystkreft.

I norsk klinisk praksis behandler man med LHRH-analog for å indusere menopause hos pre- og perimenopausale kvinner, og disse pasientene mottar endokrin behandling som beskrevet i algoritmen på lik linje med postmenopausale kvinner.

Behandling av HR+, HER2-negativ metastatisk brystkreft i norsk klinisk praksis

Ved potensielt endokrinfølsom metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. I første linje gis behandlinger med aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant som monoterapi eller i kombinasjon med CDK4/6 hemmer. Disse behandlingene er også aktuelle i andre linje dersom de ikke er gitt tidligere.

Det foreligger positiv beslutning fra Beslutningsforum for både ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med både AI og fulvestrant, mens abemaciklib per i dag kun har positiv beslutning i kombinasjon med AI. For CDK4/6 hemmerne foreligger det anbudsordning i regi av LIS.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekt og sikkerhet av abemaciklib + fulvestrant er undersøkt i MONARCH-2 (M-2) studien; en randomisert, dobbelblindet, fase III studie blant HR+, HER2-negative kvinner med lokoregional eller metastatisk brystkreft, som har progrediert på tidligere endokrin

behandling (ET), og som har naturlig eller induisert postmenopausal status. Pasientene ble randomisert til behandling med en kombinasjon av abemaciclib + fulvestrant eller fulvestrant monoterapi. De første pasientene startet på abemaciclib 200 mg x 2 (pre-amendment populasjon, før protokollendring), men etter en protokollendring startet pasientene på 150 mg x 2 (post-amendment populasjon, etter protokollendring). For pasienter innrullert i M-2 studien før protokollendringen, og som ikke allerede hadde dosejustert behandlingen, ble dosen justert til abemaciclib 150 mg x 2 ved protokollendringen. Median behandlingstid med dose 200 mg x 2 var 34 dager. I tillegg var det en betydelig andel asiatiske pasienter (cirka 48 %) i pre-amendment populasjonen, sammenlignet med post-amendment populasjonen (cirka 28 %). Post-amendment populasjonen er trolig mer representativ for norske forhold med tanke på pasientkarakteristika.

Ved siste datakutt 20. juni 2019 var median oppfølgingstid 47,7 måneder. For *intention-to-treat* (ITT)-populasjonen var median utprøvervurdert progresjonsfri overlevelse (PFS) 16,9 måneder for abemaciclib-armen sammenlignet med 9,3 måneder for placebo-armen. Økningen i PFS var statistisk signifikant.

Median totaloverlevelse (OS) i ITT populasjonen ved samme datakutt var 46,7 måneder for abemaciclib sammenlignet med 37,3 måneder for placebo, forskjellen var statistisk signifikant med HR 0,757 (0,606 – 0,945, p=0,01).

For nærmere detaljer vedrørende innsendt klinisk dokumentasjon, inkludert resultater, bivirkninger og sikkerhet, se *metodevurderingsrapporten, kapittel 2, side 16-23*.

Avsluttende merknader fra Legemiddelverket

Legemiddelverket kan ikke konkludere med effektivitet mellom abemaciclib og ribosiclib eller palbociclib i kombinasjon med fulvestrant basert på innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket har gjentatte ganger etterspurt analyser basert på post-amendment populasjonen fra M-2 studien, ettersom det vurderes at denne i størst grad representerer norsk klinisk praksis med tanke på pasientkarakteristika (28 % asiatiske pasienter vs. 48 % i pre-amendment populasjon) og ettersom denne populasjonen mottok markedsført startdose av abemaciclib (150 mg x 2). Lilly har ikke imøtekommet disse forespørslene. Det er dermed i innsendt dokumentasjon avvik i den inkluderte populasjonen og fra norsk klinisk praksis som er problematisk. Firma har dermed ikke vist effektivitet med ribosiclib og palbociclib i den populasjonen som er aktuell i norsk klinisk praksis.

De nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft som nylig er blitt oppdatert (mai 2020) omtaler de tre CDK4/6 hemmer på følgende måte «*Ut i fra responsrater og overlevelse er der ingen sikre forskjeller mellom abemaciclib, ribociclib og palbociclib. Der er likevel klare forskjeller mellom abemaciclib på ene siden og ribociclib/palbociclib på andre siden når det gjelder bivirkninger. Mens ribociclib/palbociclib gir en høyere forekomst av nøytropeni/beinmargsdepresjon, gir abemaciclib en høyere forekomst av diaré. Mens pasientene generelt merker svært lite til beinmargsdepresjonen, kan det være mer utfordrende å gjennomføre behandling med abemaciclib pga. diaréproblematikken... På generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av ribociclib/palbociclib å være bedre enn abemaciclib, derfor anbefales vanligvis palbociclib/ribociclib fremfor abemaciclib. Dersom pasienten har problemer knyttet til beinmargsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov eller lignende kan abemaciclib være å foretrekke.*» Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer er besluttet innført og tatt i bruk i denne kombinasjonen fra 01.11.2019. I gjeldende LIS anbud er ikke abemaciclib satt i

direkte konkurranse med ribosiklib og palbociklib, men inkludert som ikke rangert alternativ. Abemaciclib har i dag om lag 1-2% av det samlede markedet. Legemiddelverket har på denne samlede bakgrunn valgt å ferdigstille denne metodevurderingen i forenklet form basert på foreliggende informasjon.

Pristilbud

Lilly har 07.07.2020 [REDACTED] for Verzenios, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 9. juli 2020.

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
479108	Verzenios tab 100mg	21 267,60		
156217	Verzenios tab 100mg	42 498,90		
196720	Verzenios tab 150mg	21 267,60		
544298	Verzenios tab 150mg	42 498,90		
484538	Verzenios tab 50mg	21 267,60		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 150 mg 2 ganger daglig (p.o.) i henhold til SPC. Årskostnaden for Verzenios er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har ikke beregnet kostnadseffektivitet.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer. I gjeldende anbefalinger er Ibrance anbefalt førstevalg. Se tabell under.

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	Palbociklib (Ibrance)*	[REDACTED]	125 mg daglig i 21 dager 7 dager pause (p.o.)
Andrevalg	Ribociclib (Kisqali) **	[REDACTED]	600 mg daglig i 21 dager 7 dager pause (p.o.)
*Er innført av Beslutningsforum til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft. ** Er innført av Beslutningsforum til første- og andrelinjebehandling av voksne pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.			

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Ikke rangert	Abemaciclib (Verzenios)*		150 mg 2 ganger daglig (p.o.)
* Er innført av Beslutningsforum til: - behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med aromatasehemmer.			

LIS spesialistgruppe vurderte ikke Verzenios som faglig likeverdig med Kisqali og Ibrance på tidspunktet hvor gjeldende anbefaling ble utarbeidet. Verzenios er derfor ikke vurdert som et rangert produkt i anbudskonkurransen.

Hvorvidt Verzenios vurderes som faglig likeverdig med Ibrance og Kisqali i neste års anbudskonkurranse vil avhenge av LIS spesialistgruppes vurdering i forbindelse med neste års anbud.

Salgstall for perioden januar til og med juni 2020 viser at forbruket av Ibrance og Kisqali til sammen var om lag 2800 pakninger, mens forbruket av Verzenios var 32 pakninger.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, oppsummeringen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Lokalavansert eller metastatisk brystkreft er alvorlig. Absolutt prognosetap (APT) er ved andre metodevurderinger beregnet til cirka 13-14 og 17 QALY for denne pasientgruppen.

Abemaciclib, ribosiklib og palboclib er CD4/6 hemmere. Det foreligger positiv beslutning i Beslutningsforum for ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med aromatasehemmer og i kombinasjon med fulvestrant til behandling av denne pasientgruppen. Det foreligger også positiv beslutning for abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med aromatasehemmer.

Ut fra responsrater og overlevelse er det ingen sikre forskjeller mellom de tre CDK4/6 hemmerne, men abamaciclib skiller seg fra ribosiklib/palbociklib med hensyn til bivirkninger. Ribosiklib og palbociklib gir en høyere forekomst av

nøytropeni/beinmargsdepresjon, mens abemaciclib gir en høyere forekomst av diaré. Generelt merker pasientene lite til beinmargsdepresjon, men behandling med abemaciclib kan være krevende å gjennomføre på grunn av diareproblematikken. Legemiddelverket kan ikke konkludere med effektivitet mellom abemaciclib og ribosiclib eller palbociclib i kombinasjon med fulvestrant basert på innsendt dokumentasjon. Firma har ikke vist effektivitet med ribosiclib/palbociclib i den populasjonen som er aktuell i norsk klinisk praksis.

Gjeldende retningslinjer omtaler at ribosiclib og palbociclib generelt tolereres bedre enn abemaciclib, og at behandling med ribosiclib eller palbociclib vil være å foretrekke. Dersom pasienter har problemer knyttet til beinmargsdepresjon, slik som repeterende nøytropene infeksjoner, transfusjonsbehov eller lignende, kan abemaciclib være å foretrekke.

I gjeldende LIS-anbud er ikke abemaciclib satt i direkte konkurranse med ribosiclib og palbociclib, men inkludert som ikke rangert alternativ.

Fagdirektørene anbefaler at abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant kan innføres som et alternativ ved behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft til pasienter som har problemer knyttet til beinmargsdepresjon ved behandling med andre CDK4/6 hemmere.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er gjort en oppsummering av effekt og sikkerhet.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Populasjonene er ikke identiske med hensyn til etnisitet.
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)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei

	Metode	Kommentar
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Nasjonale behandlingsretningslinjer er oppdatert i mai 2020.
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. [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 9. juli 2020.](#)
4. [Lenke til rapport:](#)
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_135_Abemaciklib_%20Verzenios_%20i%20kombiFulvestrant_hurtig%20metodevurdering%20-%20kun%20offentlig%20versjon.pdf

NYE METODER

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

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

Oslo 06. august 2020

Sak til beslutning:

ID2018_135 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Herved oversendes en sak til beslutning: Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft, ID2018_135.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 06.08.2020 klarert at metodevurdering og tilhørende prisnotat kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver
Tlf: 930 22 022

NYE METODER

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

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

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

Logg ID 2018_135 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.11.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	19.11.2018
Kontakt med produsent opprettet	19.11.2018
Dokumentasjon mottatt	21.03.2019
Start metodevurdering	21.03.2019
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	17.10.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	09.07.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	06.08.2020
Dato mottatt i RHF-ene	06.08.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 04.07.2019, mottatt 20.08.2019, 01.10.2019, 09.06.2020
Dato for ny pris gitt	07.07.2020
Dato for prisnotat	09.07.2020
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	

Logg ID 2018_135 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	475 dager, hvorav 322 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelverket. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 143 dager.

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 9. juli 2020

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

ID2018_135: Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med fulvetrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brynkraft

Bakgrunn

Det vises til metodevurderingsrapport der Legemiddelverket har *oppsummert (ikke vurdert)* effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av abemaciclib.

Legemiddelverket har tidligere metodevurdert abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer (AI) (ID2018_027). Konklusjon i den metodevurderingen var at det er ikke dokumentert noen forskjell i effekt mellom de tre regimene abemaciclib/palbociklib/ribosiklib i kombinasjon med AI i den indirekte sammenligningen som ble fremlagt, men at det er noen forskjeller i bivirkningsprofil som kan være klinisk relevante. Det ble besluttet at ABE-AI kan innføres til behandling fra 01.11.2019.

Lilly har 07.07.2020 [REDACTED] for Verzenios:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
479108	Verzenios tab 100mg	21 267,60	[REDACTED]	[REDACTED]
156217	Verzenios tab 100mg	42 498,90		
196720	Verzenios tab 150mg	21 267,60		
544298	Verzenios tab 150mg	42 498,90		
484538	Verzenios tab 50mg	21 267,60		

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 150 mg 2 ganger daglig (p.o.) i henhold til SPC. Årskostnaden for Verzenios er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelet har ikke beregnet kostnadseffektiviteten.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer. I gjeldende anbefalinger er Ibrance anbefalt førstevalg. Se tabell under.



Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	Palbociclib (Ibrance)*		125 mg daglig i 21 dager 7 dager pause (p.o.)
Andrevalg	Ribociclib (Kisqali) **		600 mg daglig i 21 dager 7 dager pause (p.o.)

*Er innført av Beslutningsforum til kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer av lokalavansert/metastatisk brystkreft.
** Er innført av Beslutningsforum til første- og andrelinjebehandling av voksne pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med luteiniserende hormonfrigjørende hormon (LHRH)-agonist.

Rangering	Anbefalt behandling	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Ikke rangert	Abemaciclib (Verzenios)*		150 mg 2 ganger daglig (p.o.)

* Er innført av Beslutningsforum til:
- behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med aromatasehemmer.

LIS spesialistgruppe vurderte ikke Verzenios som faglig likeverdig som Kisqali og Ibrance på tidspunktet hvor gjeldende anbefaling ble utarbeidet. Verzenios er derfor ikke vurdert som et rangert produkt i anbudskonkurransen. [REDACTED]

De nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft som nylig er blitt oppdatert (mai 2020) omtaler de tre CDK4/6 hemmer på følgende måte «Ut i fra responsrater og overlevelse er der ingen sikre forskjeller mellom abemaciclib, ribociclib og palbociclib. Der er likevel klare forskjeller mellom abemaciclib på ene siden og ribociclib/palbociclib på andre siden når det gjelder bivirkninger. Mens ribociclib/palbociclib gir en høyere forekomst av nøyttropeni/beinmargsdepresjon, gir abemaciclib en høyere forekomst av diaré. Mens pasientene generelt merker svært lite til beinmargsdepresjonen, kan det være mer utfordrende å gjennomføre behandling med abemaciclib pga. diaréproblematikken... På generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av ribociclib/palbociclib å være bedre enn abemaciclib, derfor anbefales vanligvis palbociclib/ribociclib fremfor abemaciclib.

Hvorvidt Verzenios vurderes som faglig likeverdig med Ibrance og Kisqali i neste års anbudskonkurranse vil avhenge av LIS spesialistgruppes vurdering ifm neste års anbud.

Om pasientantall skriver SLV:

Om lag 100 (-200) pasienter er aktuelle for behandling med CDK4/6 hemmer i andre linje hvert år i Norge, men på generelt grunnlag vurderes tolerabiliteten av CDK4/6 hemmerne Kisqali (ribociclib) og Ibrance (palbociclib) å være bedre enn Verzenios, og det antas at kun en mindre andel pasienter som har problemer knyttet til beinmargsdepresjon vil motta Verzenios, og at flertallet av pasientene vil motta Kisqali eller Ibrance.



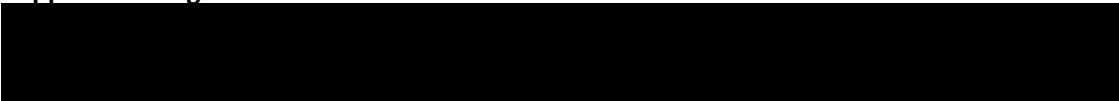
Salgstall for perioden januar t.o.m. juni 2020 viser at forbruket av Ibrance og Kisqali til sammen var om lag 2800 pakninger, mens forbruket av Verzenios var 32 pakninger.



Prosess

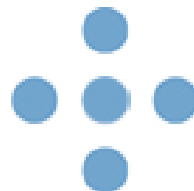
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	01-07-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	06 -07-2020	(Ved behov for to runder)
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	07 -07-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	09 -07-2020	
Saksbehandlingstid:	8 dager hvorav 1 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 7 dager.	

Oppsummering



Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Rådgiver



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 074- 2020 ID 2019_053 Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID 2019_053 Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling 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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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. Trastuzumabemtansin (Kadcyla) kan innføres i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2019_053 *Trastuzumabemtansin positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2- etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 20.08.2020

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID 2019_053 Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at trastuzumabemtansin (Kadcyla) kan innføres i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

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

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling ID 2019_053 Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Roche og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen HER2-positiv tidlig brystkreft

Brystkreft er den hyppigste kreftform hos kvinner. I 2018 fikk 3 534 kvinner invasiv brystkreft og 369 kvinner fikk diagnosen DCIS (ductalt carcinoma in situ), forstadium til brystkreft, for første gang.

Brystkreft rammer i hovedsak kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering. HER2¹-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk.

Denne metodevurderingen gjelder trastuzumabemtansin i adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter som ikke har oppnådd patologisk komplett respons (pCR) etter neoadjuvant behandling. Tidlig brystkreft er svulster mindre enn 5 cm som ikke har spredd seg forbi brystet eller de aksillære (nærmeste) lymfeknutene, det vil si stadium I, IIA, IIB og IIIA. Neoadjuvant behandling innebærer systemisk behandling før lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling), og gis primært til de som har inoperabel brystkreft for å krympe tumoren. Adjuvant medikamentell behandling gis etter kirurgi, og eventuelt strålebehandling, med den hensikt å fjerne eventuelle gjenværende kreftceller. Det optimale behandlingsresultatet etter neoadjuvant behandling er oppnåelse av pCR, som regnes som en viktig prognostisk markør for pasienter som er blitt behandlet. Med dette menes det at det ikke er gjenværende kreftceller ved histologisk undersøkelse, noe som knyttes til økt overlevelse og en lavere risiko for tilbakefall. Pasienter som ikke oppnår pCR etter neoadjuvant behandling og kirurgi antas å ha en dårligere prognose.

I 2018 er det rapportert at 13 % av brystkrefttilfellene er HER2-positiv. Studier viser at cirka halvparten av de som mottar neoadjuvant behandling etterfulgt av kirurgi, ikke oppnår pCR og kan være aktuelle for videre behandling med trastuzumabemtansin.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. De fleste pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft får ikke tilbakefall av sykdommen med dagens standardbehandling. Til tross for at dagens behandling har til hensikt å kurere, vil pasienter fortsatt ha risiko for tilbakefall i lang tid etter diagnosen. Tilbakefall med fjernspredning er alvorlig. Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft og restsykdom etter neoadjuvant behandling, et absolutt prognosetap (APT) på cirka 5 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Norske klinikere anslår at i overkant av 100 pasienter hvert år vil være aktuelle for adjuvant behandling med trastuzumab.

Adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft

Behandling med trastuzumabemtansin

Indikasjon

Tidlig brystkreft (EBC)

Kadcyla, som monoterapi, er indisert til adjuvant behandling av voksne pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

Metastatisk brystkreft (MBC)

Kadcyla, som monoterapi, er indisert til behandling av voksne pasienter med HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft som tidligere har fått

¹ HER2-human epidermal vekstfaktor 2

behandling med trastuzumab og et taxan, alene eller i kombinasjon (indikasjon i denne metodevurderingen).

Pasienter bør enten ha:

- mottatt tidligere behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom, eller
- utviklet tilbakefall av sykdommen under eller innen seks måneder etter adjuvant behandling.

Trastuzumabemtansin til behandling av lokalavansert og metastatisk brystkreft ble metodevurdert i 2014, og ble i 2017 besluttet innført etter prisforhandlinger. Denne metodevurderingen gjelder adjuvant behandling med trastuzumabemtansin ved tidlig brystkreft.

Virkningsmekanisme

Trastuzumabemtansin er et antistoff-legemiddelkonjugat. Antistoffet trastuzumab er bundet til det cytotoksiske legemidlet DM1 via en stabil binding (MCC). Emtansin refererer til MCC-DM1 komplekset.

Trastuzumab er et monoklonalt antistoff som binder seg selektivt til HER2-reseptoren. DM1 er en mikrotubulinhemmer. På denne måten hemmer trastuzumabemtansin cellevekst og induserer celledød. Konjugering av DM1 til trastuzumab målretter transporten av DM1 til tumorceller med overuttrykk av HER2, og begrenser systemisk frigjøring.

Dosering

Ved tidlig brystkreft er den anbefalte dosen 3,6 mg/kg kroppsvekt administrert som en intravenøs infusjon hver tredje uke i totalt 14 sykluser.

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ($\geq 25\%$) av trastuzumabemtansin var kvalme, fatigue, muskel- og skjelettsmerter, blødning, hodepine, økte transaminaser, trombocytopeni og perifer nevropati. De fleste bivirkningene rapportert var av alvorlighetsgrad 1 eller 2. Se preparatomtalen til Kadcyła for en nærmere beskrivelse.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utgitt «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft» forfattet av Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) og sist oppdatert i mai 2020.

Denne metodevurderingen gjelder adjuvant behandling av pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter, etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

Beslutningsforum besluttet i møte 17. juni 2019 (*sak 67-2019*) å innføre pertuzumab (Perjeta) til

neoadjuvant og adjuvant behandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med lymfeknutepositiv brystkreft.

Handlingsprogrammet anbefaler nå at HER2-positive pasienter med lokalavansert brystkreft får neoadjuvant behandling med et antrasyklinbasert regime (EC90 x 4), etterfulgt av 12 uker med taksan i kombinasjon med trastuzumab og pertuzumab hver tredje uke. Etter kirurgi behandles pasientene videre med adjuvant trastuzumab og pertuzumab i totalt 12 måneder.

Komparator

Roche har valgt trastuzumab som hovedkomparator i innsendt dokumentasjon. I tillegg har Roche levert en scenarioanalyse der kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab er komparator.

Trastuzumab har inntil nylig vært etablert praksis for aktuell pasientgruppe, og var den behandlingen som var anbefalt i retningslinjene da metodevurderingen av trastuzumabemtansin startet. Legemiddelverket godtar derfor trastuzumab som komparator i egen hovedanalyse.

Trastuzumab er nå erstattet av kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab.

Legemiddelverket

presenterer derfor også resultater fra en scenarioanalyse der pertuzumab og trastuzumab er komparator.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av sikkerhet og effekt er fra en randomisert, åpen, multisenter, fase tre studie, KATHERINE.

I studien sammenlignes trastuzumabemtansin med trastuzumab som adjuvant behandling. Pasientene (N= 1 486) hadde HER2-positiv tidlig brystkreft og invasiv resttumor i brystet og/eller aksillære lymfeknuter etter fullført neoadjuvant behandling med kjemoterapi og HER2-rettet behandling. Primært utfallsmål var invasiv sykdomsfri overlevelse (IDFS), det vil si den tiden en pasient lever uten tilbakefall av brystkreft eller død.

Behandling med trastuzumabemtansin viste en statistisk signifikant forbedring i IDFS sammenlignet med trastuzumab, HR = 0,50 (95 % KI 0,39 – 0,64, $p < 0,0001$). Etter tre år var IDFS-rater 88,3 % for trastuzumabemtansin og 77 % for trastuzumab. På grunn av umodne data er det foreløpig ikke vist statistisk signifikant forskjell i overlevelse. Data fra KATHERINE antyder likevel en trend mot økt overlevelse hos pasientene som fikk behandling med trastuzumabemtansin i studien.

Sikkerhet

Adjuvant behandling med trastuzumabemtansin gir kjemoterapi-relaterte bivirkninger og økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med trastuzumab. De vanligste bivirkningene (≥ 25 %) av trastuzumabemtansin er kvalme, fatigue, muskel- og skjelettsmerter, blødning, hodepine, økte transaminaser, trombocytopeni og perifer nevropati. I KATHERINE opplevde 25,7 % av pasientene i trastuzumabemtansin-armen og 15,4 % av pasientene i trastuzumab-armen bivirkninger av grad tre eller høyere. Det var også flere som seponerte behandlingen på grunn av bivirkninger i trastuzumabemtansin-armen enn i trastuzumab-armen (henholdsvis 18,0 % og 2,1 %).

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne.

Forutsetningene

Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase til Roche, bortsett fra endringene som fremgår av *tabellen på side 6 i metodevurderingsrapporten*.

Resultater fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (hovedanalysen), se *tabell 1, side 7 i rapporten*.

I hovedanalysen er kostnader og helsegevinster ved behandling med trastuzumabemtansin sammenlignet med kostnader og helsegevinster ved behandling

med trastuzumab monoterapi. Det ga følgende merkostnader ved eventuell innføring av trastuzumabemtansin i spesialisthelsetjenesten:

Med legemiddelpriser basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP eks mva):

- 334 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 267 000 NOK per vunnet leveår

Med konfidensielle prisrabatter for alle aktuelle legemidler (LIS AUP eks mva):

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

Da det er flere leverandører på markedet av trastuzumab, vil merkostnadene per vunnet QALY øke dersom LIS prisene på trastuzumab går ned etter neste anbudsrunde.

Basecase analysen til Roche avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i firmaets analyse er gjengitt i *tabell 2, side 8 i rapporten*.

Parametere som ga størst utslag i sensitivitetsanalysen var:

- Legemiddelprisen til komparator (trastuzumab)
- Valg av ekstrapoleringsfunksjon for IDFS
- Tilbakefallsraten for pasienter fra remisjon til mBC
- Valg av komparator

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett: Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med trastuzumabemtansin (Kadcyla) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på cirka 43 MNOK inkl mva i det året med størst beregnede budsjettkonsekvenser (år 1). Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl mva), blir budsjettkonsekvensene i år 1 på ca. [REDACTED] MNOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Roche har ikke levert budsjettberegninger utover legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Legemiddelverket har undersøkt budsjettkonsekvenser når andre relevante kostnader inkluderes. Beregningene viste at dersom andre relevante kostnader utover legemiddelkostnadene inkluderes i budsjettanalysene, påvirkes budsjettkonsekvensene i liten grad i forhold til budsjettkonsekvenser som kun inkluderer legemiddelkostnader. På bakgrunn av dette presenteres kun budsjettkonsekvenser med utgangspunkt i legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Studien KATHERINE har foreløpig resultater etter kun 3,5 års median oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Det er vist en effektfordel for trastuzumabemtansin på tilbakefall. Dataene er umodne, og det er usikkert hvor lenge denne effektfordelen vil vare og om den kan føre til økt overlevelse. I den helseøkonomiske modellen er det kun helsestadiet IDFS som er basert på studiedata fra KATHERINE. Overlevelse er ikke modellert direkte fra KATHERINE-data, men framkommer i stedet indirekte basert på antagelser om hvordan pasientene forflytter seg gjennom helsetilstandene i modellen etter tilbakefall. Antagelsene om videre forløp er like i begge armene i modellen, noe som gjør at overlevelsesgevinsten av trastuzumabemtansin sammenlignet

med trastuzumab i stor grad er basert på effektforskjellen som er vist med hensyn på IDFS. Det er stor usikkerhet ved i hvilken grad økt IDFS påvirker totaloverlevelse. I tillegg til at data på IDFS fra KATHERINE er umodne var studien designet uten blinding. Det kan medføre en risiko for bias, særlig i forbindelse med pasientrapporterte utfallsmål. På bakgrunn av dette mener Legemiddelverket det er stor usikkerhet i den modellerte gevinsten av kvalitetsjusterte leveår (QALY) av behandling med trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab monoterapi. Resultatene fra den helseøkonomiske analysen er beheftet med stor usikkerhet.

Pristilbud

Roche har 28.05.2020

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
	Kadcyla 100 mg	20 411,60		
	Kadcyla 160 mg	32 515,90		

Dette tilsvarer en månedskostnad på NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 3,6 mg per kg (75 kg) infusjon hver tredje uke i totalt 14 sykluser. Årskostnaden for Kadcyla er NOK LIS-AUP.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har valgt trastuzumab som komparator i egen hovedanalyse, men presenterer også resultater fra en scenarioanalyse der kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab er komparator. Trastuzumab er nå i ferd med å bli erstattet av kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket beregnet følgende kostnadseffektivitet:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	334 000
LIS pris mottatt 28.05.2020 uten mva	

ICER verdien er høyere med LIS -priser enn med maks AUP-priser. Forskjellen mellom LIS-priser og maks AUP-priser er ikke av særlig betydning.

Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft og restsykdom etter neoadjuvant behandling et absolutt prognosetap (APT) på cirka 5 QALY.

Studien KATHERINE har foreløpig resultater etter kun 3,5 års oppfølging. Det er relativt kort tid for å evaluere effekt av adjuvant behandling ved brystkreft. Det er vist at Kadcyla kan utsette tilbakefall av brystkreft, men det er foreløpig ikke kjent i hvilken grad dette kan føre til økt overlevelse.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket beregnet følgende budsjettkonsekvenser:

Ved maks pris AUP inkl. mva. er budsjettkonsekvensene beregnet til 43 MNOK. Med LIS-pris mottatt 28.05.2020 inkl mva er budsjettkonsekvensene beregnet til ■ MNOK.

Legemiddelverket har estimert at om lag 100 pasienter er aktuelle for adjuvant behandling med Kadcylla hvert år i Norge.

Betydning for fremtidig anskaffelse

■

■

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp

■

Anbefalinger om behandling i andre land

I Sverige, Danmark og Storbritannia er adjuvant behandling med Kadcylla for pasienter med tidlig brystkreft besluttet innført.

Vurdering fra fagdirektørene

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

De fleste pasienter med HER2-positiv tidlig brystkreft får ikke tilbakefall av sykdommen med dagens standardbehandling. Selv om dagens behandling har til hensikt å kurere, vil pasienter fortsatt ha risiko for tilbakefall i lang tid etter diagnosen. Tilbakefall med fjernspredning er alvorlig.

Studien KATHERINE har foreløpig resultater etter kun 3,5 års median oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Det er i den studien vist signifikant forbedring i invasiv sykdomsfri overlevelse ved behandling med trastuzumabemtansin sammenlignet med trastuzumab.

Trastuzumabemtansin kan utsette tilbakefall av brystkreft. Dataene er umodne, og det er stor usikkerhet om i hvilken grad forbedring i invasiv sykdomsfri overlevelse påvirker totaloverlevelse.

Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft og restsykdom etter neoadjuvant behandling, et absolutt prognosetap (APT) på cirka 5 QALY. Gitt dette prognosetapet er behandlingen med trastuzumabemtansin vurdert til å være kostnadseffektiv.

I den nasjonale faglige retningslinjen anbefaler Norsk brystkreftgruppe (NBCG) adjuvant behandling med trastuzumabemtansin (Kadcyla) (13 sykluser) til pasienter med resttumor over 10 mm eller lymfeklutemetastase(r) etter neoadjuvant behandling. Fagdirektørene anbefaler at trastuzumabemtansin (Kadcyla) kan innføres i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

	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?	Data er umodne. Effekt på totaloverlevelse ikke tilstrekkelig dokumentert.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei

	Metode	Kommentar
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?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	<i>Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (Nasjonal faglig retningslinje) er oppdatert mai 2020.</i>
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. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 7. juli 2020.
4. [Lenke til rapport: Metodevurderingsrapport ID2019_053 Trastuzumab \(Kadcyla\)....](#)

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 05. august 2020

Sak til beslutning: ID2019_ID2019_053 Trastuzumabemtansine (Kadcyla) til adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_053 Trastuzumabemtansine (Kadcyla) til adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 03.08.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra S. Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](https://www.nyemetoder.no)
www.nyemetoder.no

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

Logg ID 2019_053 Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	23.04.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	27.05.2019. Oppdatert bestilling i henhold til endelig indikasjon 03.07.2020
Kontakt med produsent opprettet	29.04.2019
Dokumentasjon mottatt	20.09.2019
Start metodevurdering	20.09.2019
Fageksperter kontaktet første gang	24.01.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	07.11.2019
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 ferdigstilt	26.06.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	03.08.2020
Dato mottatt i RHF-ene	05.08.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 21.01.2020, mottatt 01.02.2020
Dato for ny pris gitt	28.05.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.05.2020
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	03.06.2020
Dato for prisnotat	07.07.2020

Logg ID 2019_053 Trastuzumabemtansin (Kadcyla) i adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling

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	280 dager, hvorav 50 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 230 dager.

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

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

Til:
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 7. juli 2020

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

ID2019_053: Trastuzumabemtansin (Kadcyla) adjuvant behandling av HER2 positiv, tidlig brystkreft

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra Statens legemiddelverk der Kadcyla ble sammenlignet trastuzumab monoterapi.

Roche har 28.05.2020

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
	Kadcyla 100 mg	20 411,60		
	Kadcyla 160 mg	32 515,90		

Dette tilsvarer en månedskostnad på NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 3,6 mg per kg (75 kg) infusjon hver 3.uke i totalt 14 sykluser. Årskostnaden for Kadcyla er

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har valgt trastuzumab som komparator i egen hovedanalyse, men presenterer også resultater fra en scenarioanalyse der kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab er komparator. Trastuzumab er nå i ferd med å bli erstattet av kombinasjonen pertuzumab og trastuzumab i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har beregnet følgende kostnadseffektivitet:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	334 000
LIS pris mottatt 28.05.2020 uten mva	



ICER er høyere med LIS-priser enn med maks AUP-priser. Det skyldes at bruk av LIS-priser reduserer legemiddelkostnadene i komparatorarmen i større grad enn i intervensjonsarmen. [REDACTED]

Legemiddelverket har beregnet at med dagens behandling har pasienter med tidlig HER2-positiv brystkreft og restsykdom etter neoadjuvant behandling, et absolutt prognosetap (APT) på ca. 5 QALY.

Studien KATHERINE har foreløpig resultater etter kun 3,5 års oppfølging, og dette er relativt kort tid for å evaluere effekten av adjuvant behandling ved brystkreft. Det er vist at Kadcylla kan utsette tilbakefall av brystkreft, men det er foreløpig ikke kjent i hvilken grad dette kan føre til økt overlevelse.

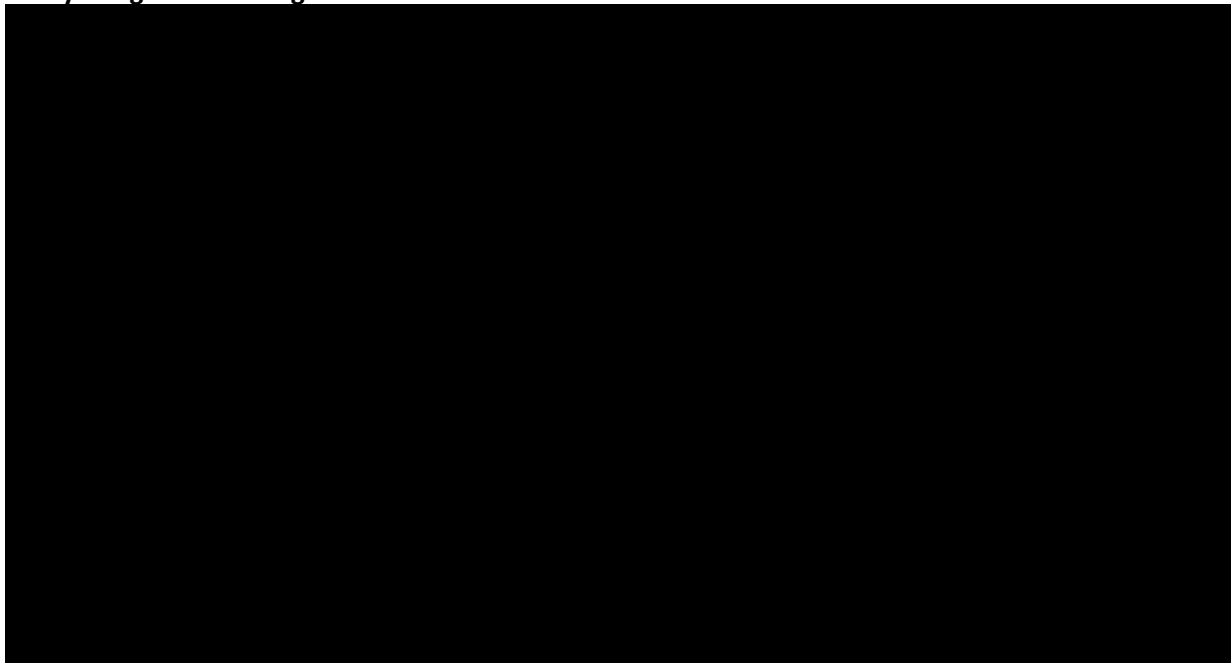
Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har gjort følgende beregninger av budsjettkonsekvenser:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl mva.	43 mill. kroner
LIS pris mottatt 28.05.2020 inkl mva	[REDACTED]

SLV har estimert at om lag 100 pasienter er aktuelle for adjuvant behandling med Kadcylla hvert år i Norge.

Betydning for fremtidig anskaffelse

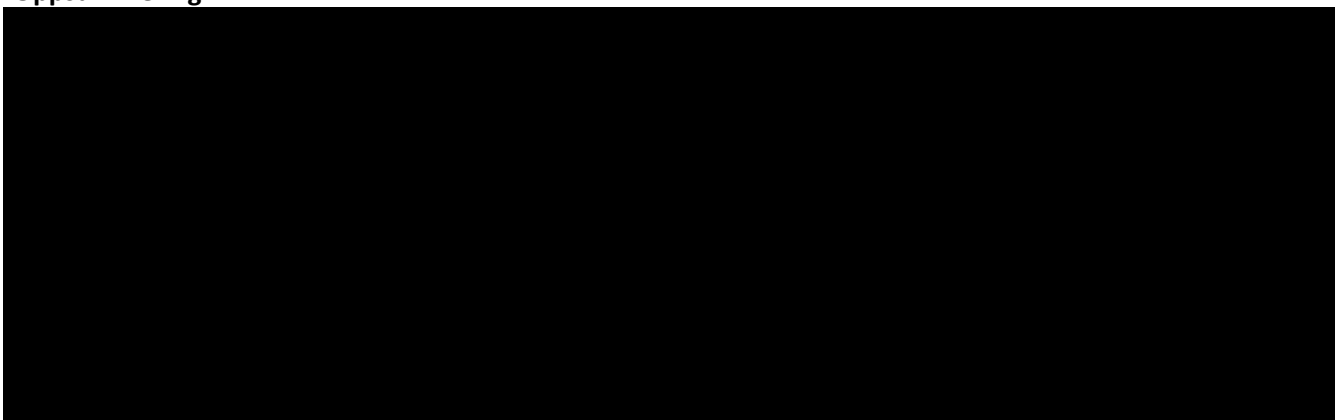


Prosess



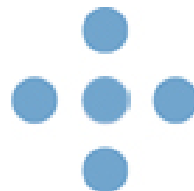
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	28-05-2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28 -05-2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	03 -06-2020	
Prisnotat ferdigstilt:	07 -07-2020	
Saksbehandlingstid:	40 dager hvorav 5 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 35 dager.	

Oppsummering



Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Rådgiver



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

**Sak 075- 2020 ID 2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i
kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til
førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk
nyrecellekarsinom**

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID 2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) kan innføres til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Til pasientgruppen med god prognose/gunstig risikoprofil kan behandlingen tas i bruk fra 1. september 2020.
4. Til pasienter med intermediær eller høy risiko kan behandlingen først tas i bruk fra neste anbud.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat *ID 2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 21.08.2020

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID 2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) kan innføres til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

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

Til pasientgruppen med god prognose/gunstig risikoprofil kan behandlingen tas i bruk fra 1. september 2020.

Til pasienter med intermediaær eller høy risiko kan behandlingen først tas i bruk fra neste anbud.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID 2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av MSD Norge og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Avansert og metastatisk nyrecellekarsinom

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 80-90 % av alle maligne nyresvulster. Det er tre hovedtyper: klarcellete, papillære og kromofobe. Majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer, som utgjør cirka 70-75 % av nyrecellekarsinomene. De øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer.

Cirka 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser.

I følge data fra Kreftregisteret får i overkant av 800 personer diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Cirka to tredjedeler av pasientene er menn og median alder ved diagnose er cirka 67 år. Insidensen av nyrecellekarsinom har de siste 20 årene økt med cirka 2 %, både i Europa og på verdensbasis. Dette kan bare delvis forklares som et resultat av den økte bruken av moderne bildediagnostikk (ultralyd, CT), og tyder på at det har vært en reell økning i insidensen. I vestlige europeiske land synes insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Legemiddelverket har beregnet at avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom for denne populasjonen behandlet med sunitinib har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Pasienter som vil være aktuelle for behandlingen denne metodevurderingen omhandler, vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom som ikke tidligere har mottatt behandling for sykdommen. Fagmiljøet anslår at rundt 290 pasienter årlig vil være aktuelle for behandlingen.

Førstelinjebehandling ved avansert nyrecellekarsinom

Kombinasjonsbehandling med pembrolizumab + aksitinib

Indikasjon

Pembrolizumab i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC). I tillegg er aksitinib (som monoterapi) indisert til behandling av voksne pasienter med RCC etter at tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin har sviktet.

Virkningsmekanisme

Pembrolizumab

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-1 (PD1)-reseptorer. PD-1 er uttrykt i antigenpresenterende celler og kan være uttrykt i tumorceller eller andre celler i svulstens mikromiljø. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert antitumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2 og dermed øker immunforsvarets respons mot kreften.

Aksitinib

Aksitinib er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktorreseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse reseptorene er involvert i patologisk angiogenese, tumorvekst og metastaseprogresjon ved kreft. Det er vist at aksitinib er en potent hemmer av VEGF-mediert endotelcelleproliferasjon og

overlevelse. Aksitinib hemmer fosforyleringen av VEGFR-2 og fører til forsinket tumorvekst, samt tilbakegang og hemming av metastaser.

Dosering

Anbefalt dose med pembrolizumab er 200 mg administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke, i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig (hver 12. time), med eller uten mat. Kombinasjonsbehandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

Pembrolizumab

Pembrolizumab er assosiert med immunrelaterte bivirkninger i forskjellige organer, gastrointestinale bivirkninger, fatigue, anemi, trombocytopeni og endokrine bivirkninger.

Aksitinib

De vanligste bivirkningene er diaré, hypertensjon, fatigue, redusert appetitt, kvalme, vektreduksjon, dysfoni, palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), blødning, hypotyreoidisme, brekninger, proteinuri, hoste og forstoppelse.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)», utgitt av Helsedirektoratet. Siste oppdatering ble publisert i september 2015. De nasjonale retningslinjene oppgis å være under revidering.

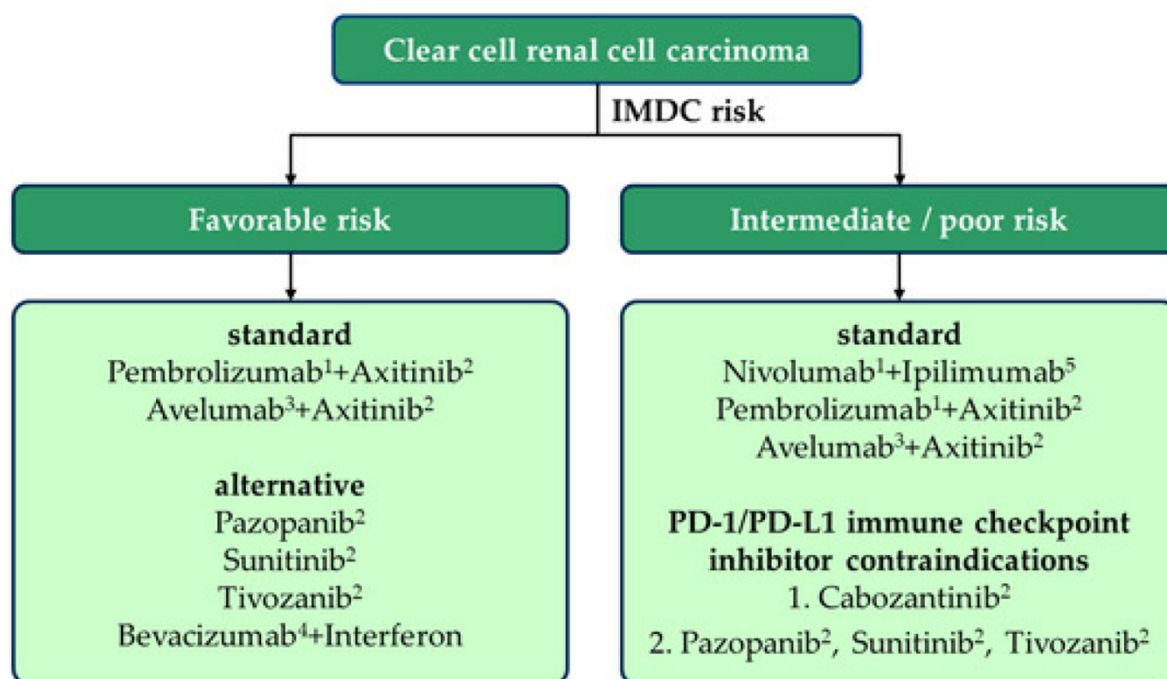
Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved avansert nyrecellekreft (aRCC): sunitinib, pazopanib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- α) og temsirolimus (se figur 1).

Nylig har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab+nivolumab, avelumab+aksitinib, samt pembrolizumab+aksitinib fått indikasjon til bruk i førstelinje.

I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til nå bestått av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt i norske sykehus i 2018 grunnet de da gjeldende LIS-anbefalingene. Pazopanib er anbefalt som førstevalg i dagens LIS-avtale for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (for gruppen tyrosinkinasehemmere; gjeldende avtaleperiode 01.04.2020- 31.03.2021). Det antas at de to legemidlene er likeverdige behandlingsalternativer i førstelinje.

Beslutningsforum besluttet i møte 27. januar 2020 (*sak 005-2020*) å innføre immunterapi med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko. Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab er også tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene på terapiområdet (egen gruppe for pasienter med intermediær/høy risiko). Beslutningsforum besluttet i møte 17. juni 2019 (*sak 60-2019*) å ikke innføre kabozantinib (Cabometyx) (monoterapi) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom.

Figur 1 (fra metodevurderingsrapporten, side 17) viser dagens behandlingsalternativer med markedsføringstillatelse ved klarcellet nyrecellekarsinom.



European Association of Urology (EAU) har publisert retningslinjer med anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom, senest oppdatert i 2019. I disse retningslinjene differensieres anbefalingene avhengig av pasientens prognosestatus, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC¹-kriterier). Immunterapi er listet som førstevalg ved førstelinjebehandling av alle prognosegrupper (se Figur 2). Kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib er anbefalt for pasientgruppen med god prognose, og kombinasjonene pembrolizumab+aksitinib og ipilimumab+nivolumab for pasienter med intermedieær/høy risiko. Sunitinib og pazopanib blir beskrevet som alternativer til pasienter som ikke kan motta immunterapi. I norsk klinisk praksis gjøres medikamentvalg etter vurdering av pasienten hos en onkolog med urologikompetanse, men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med nå i 2020 forteller at kombinasjonen ipilimumab+nivolumab er det foretrukne behandlingsalternativet for førstelinje per dags dato for pasienter i intermedieær/dårlig prognosegruppe, og at sunitinib, eventuelt pazopanib, brukes til rundt 20-30 % av pasientene, altså de som er i god prognosegruppe.

Figur 2 (fra metodevurderingsrapporten, side 18) viser anbefalinger fra European Association of Urology 2019.

¹ IMDC – The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

	Standard of care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b]	Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b] Ipilimumab/ Nivolumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]

IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
 *pazopanib for intermediate-risk disease only.
 [1b] = based on one randomised controlled phase III trial.
 [2a] = based on one randomised controlled phase II trial.

Komparator

Både sunitinib og kombinasjonen ipilimumab+nivolumab er relevante komparatorer.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Studien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) for kombinasjonsbehandlingen

pembrolizumab+aksitinib i Norge og EU er KEYNOTE426-studien (KN426). KN426 er en stor multisenter, randomisert åpen fase III studie med totalt 861 inkluderte pasienter.

Pasientene ble randomisert til behandling med enten kombinasjonen

pembrolizumab+aksitinib eller tyrosinkinasehemmeren sunitinib. Effektdata fra KN426-studien ble analysert ved en interimanalyse 1 (IA1), datakutt datert 24. august 2018. På dette tidspunktet var median oppfølgingstid 12,8 måneder (0,1-22,0 måneder). EMA har vurdert at kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC).

Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab er også tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene (for pasientgruppen med intermediær/dårlig prognose). Både sunitinib og kombinasjonen ipilimumab+nivolumab vurderes som relevante komparatorer. Legemiddelverket har valgt sunitinib som hovedkomparator i analysen, men legger til grunn legemiddelkostnader for pazopanib i den helseøkonomiske analysen, siden pazopanib er nåværende anbudsvinner blant tyrosinkinasehemmerne. Sunitinib er hovedkomparator i metodevurderingen, gitt den direkte sammenlignende hovedstudien, bestilling og avklaringer med sentrale aktører underveis i saksbehandlingen.

Sikkerhet

Uønskede hendelser/bivirkninger av alvorlighetsgrad 3 eller høyere oppstod hos 75,8 % av pasientene i pembrolizumab/aksitinib-armen og hos 70,6 % av pasientene i sunitinib-armen. Bivirkningene som oppstod signifikant oftere i intervensjonsarmen var dysfoni, leddgikt, økt ALT, økt AST, diare, kløe og hypertyreose. For komparatorarmene var dette trombocytopeni, smaksforstyrrelse, neutropenia og anemi.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men overlevelsedata er noe umodne.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Hovedanalysen til Legemiddelverket i denne metodevurderingen er sammenligningen av kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib versus sunitinib i en kostnad-per-QALY-analyse.

MSD har også levert inn indirekte sammenligninger (ITC) for å belyse den relative effekten av kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab+aksitinib mot kombinasjonen ipilimumab+nivolumab hos pasienter med aRCC og i intermediær eller høyrisiko prognosegruppe.

Legemiddelverket har ikke gjort en inngående vurdering av de indirekte sammenligningene ettersom de har valgt sunitinib som komparator, men presenterer et sammendrag av analysene i en tabell. *Dokumentasjon og Legemiddelverkets vurdering av den innsendte kliniske dokumentasjon omtales nærmere i kapittel 2, side 21-24 i metodevurderingsrapporten, herunder nevnte tabell på side 23.*

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurdering av innsendt dokumentasjon, har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i MSD sin analyse, bortsett fra endringer som omtales på side 6-7 i metodevurderingsrapporten. *For mer utfyllende omtale, se Kapittel 4 Økonomisk analyse, side 46-58 i rapporten.*

Merkostnad for pembrolizumab+aksitinib sammenlignet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (pazopanib) ved å bruke legemiddelets maksimal AUP ekskl. mva er:

Ca. 820 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Ca. 650 000 NOK per vunnet leveår.

Det foreligger LIS-pris for pembrolizumab. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib sammenliknet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (pazopanib) ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

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

MSD sin basecase analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i *tabellen på side 7 i rapporten.*

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med pembrolizumab+aksitinib (Keytruda+Inlyta) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 280 og 363 millioner NOK inkludert mva i det femte budsjettåret, avhengig av i hvilken grad Keytruda+Inlyta vil erstatte behandling med ipilimumab + nivolumab (Yervoy+Opdivo) og den faktiske andelen pasienter som mottar denne i norsk klinisk praksis i dag.

Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på omtrent mellom ■ og ■ MNOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil i stor grad være avhengig av

eventuelt framtidige behandlingsmuligheter, eventuelle framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i forhold til disse.

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene, er av

Legemiddelverket estimert å være små. Budsjettkonsekvenser totalt for helse og omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

Pristilbud

Se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 11.08.2020 for omtale av priser.

MSD er leverandør av pembrolizumab og Pfizer er leverandør av aksitinib. MSD står bak den innleverte dokumentasjonen til metodevurderingen. Legemiddelverket har beregnet kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger for legemidlene både med maks AUP og med gjeldende tilbudspris.

MSD har bekreftet følgende pris for pembrolizumab (27.07.2020):

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
585359	Kons til inf. 25 mg/ml, 1x4 ml	37 969,20		

For aksitinib har Legemiddelverket lagt til grunn gjeldende anbudspris. Dette tilsvarer en årskostnad per pasient i år 1 og 2 (kombinasjonsbehandling) på [REDACTED] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden blir [REDACTED] NOK med tilbudspris. For påfølgende år blir kostnaden [REDACTED] med aksitinib monoterapi for pasienter uten progresjon. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC, det vil si pembrolizumab 200 mg hver tredje uke og aksitinib 5 mg to ganger daglig.

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) er basert på kombinasjonen av legemidlene pembrolizumab+aksitinib, med behandling inntil progresjon, dog med pembrolizumab i maksimalt 2 år.

Med LIS-AUP uten mva er merkostnad per QALY beregnet til ca [REDACTED] NOK. Absolutt prognosetap er beregnet til cirka 13 QALY. Basert på LIS AUP inkl mva er budsjettkonsekvensene beregnet til [REDACTED] MNOK i det femte budsjettåret.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Kombinasjonen nivolumab+ipilimumab ble besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 27.01.2020, og ble fra 15. februar 2020 den første kombinasjonsbehandling med immunterapi tilgjengelig for førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.



Anbefalinger om behandling i andre land

I Sverige anbefaler NT-rådet 14.04.2020 regionene å ikke anvende kombinasjonen Keytruda og Inlyta i første linje ved behandling av avansert nyrecellecancer hos voksne. <https://www.janusinfo.se/download/18.4f6bed70172c02901d0eacc4/1593090071449/Keytruda-och-Inlyta-200414-INAKTUELL.pdf>

I Danmark anbefaler Medicinrådet 22.01.2020 at denne kombinasjonen ikke tas i bruk som mulig standardbehandling til pasienter med mRCC i noen av de tre prognosegruppene.

https://medicinraadet.dk/media/ujqmvk1n/medicinraadets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-med-axitinib-til-mrcc-vers-1-0_adlegacy.pdf

Finner ikke omtale av dette temaet hos NICE.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Avansert nyrecellekarsinom (aRCC) er en alvorlig diagnose. Det absolutte prognosetap er beregnet til cirka 13 QALY. I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til nå bestått av tyrosinkinasehemmerne sunitinib eller pazopanib. Dette terapiområdet er i rask endring. Beslutningsforum besluttet i januar 2020 å innføre immunterapi med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediaær/høy risiko. Behandlingen ble tatt i bruk fra 15. februar 2020. Endring i klinisk behandlingspraksis har deretter skjedd raskere enn forventet. Denne immunterapien er nå det foretrukne behandlingsalternativet i førstelinje for pasienter i intermediaær/dårlig prognosegruppe. Sunitinib, eventuelt pazopanib, brukes til rundt 20-30 % av pasientene, altså de som er i god prognosegruppe.

For gjeldende metodevurdering av pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) omfatter indikasjonen alle tre prognosegrupper. Med det beregnede absolutte prognosetap (cirka 13 QALY) og tilbudt pris for denne kombinasjonsbehandlingen anses denne behandlingen å være kostnadseffektiv.

Fagdirektørene anbefaler at pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) kan innføres til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Behandlingen kan tas i bruk fra beslutningstidspunkt for pasienter i god prognosegruppe. For pasienter med intermediær eller høy risiko kan behandlingen først tas i bruk ved neste anbud.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivarettatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	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?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja. Metoden kan innføres nå til pasienter i god prognosegruppe. For pasienter med intermediær eller høy risiko kan behandlingen først tas i bruk ved neste anbud.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Nasjonale retningslinjer er under revidering.
12	Tilleggsinformasjon	ID2019_065 Avelumab(Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av

	Metode	Kommentar
		<i>avansert nyrecellekarsinom (RCC)</i> behandles i samme møte i Beslutningsforum.

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. [Logg metodevurdering](#)
3. [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 11.08.2020](#)
4. [Lenke til rapport:](#)
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_045_Pembrolizumab%200aksitinib_Keytruda%20Inlyta_nyrecellekarsinom_metodevurd%20offentlig.pdf

Kommentar fra firma er vedlagt sist i rapporten.

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 20. august 2020

Sak til beslutning: ID2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) som kombinasjonsbehandling med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) som kombinasjonsbehandling med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 20.08.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Barbra Schjoldager Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

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

Logg ID2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.03.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	29.04.2019
Kontakt med produsent opprettet	29.04.2019
Dokumentasjon mottatt	06.03.2020
Start metodevurdering	
Fageksperter kontaktet første gang	19.06.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	24.03.2020
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	07.08.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	20.08.2020
Dato mottatt i RHF-ene	20.08.2020
Bedt om ytterligere dokumentasjon	24.03.2020, 30.03.2020, 08.05.2020, 25.05.2020, 17.06.2020
Mottatt ytterligere dokumentasjon	31.03.2020, 16.04.2020, 28.05.2020, 11.06.2020, 15.06.2020, 08.07.2020
Dato for ny pris gitt	27.07.2020
Dato for prisnotat	11.08.2020

Logg ID2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom

TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	108 dager
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	154 dager, hvorav 108 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 46 dager.

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 11.08.2020

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

ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC)

Bakgrunn

Det vises til ID20019_045 metodevurdering fra Legemiddelverket for kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab og aksitinib som førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Metodevurderingen omfatter alle prognosegrupper (god, intermediaær og dårlig prognosegruppe) i hht. IMDC¹. Kombinasjonsbehandlingen er sammenlignet med sunitinib i en kostnad-nytte analyse for hele populasjonen.

Den kliniske dokumentasjonen bygger på en RCT mot sunitinib, som er vurdert av Legemiddelverket å være tilstrekkelig lik pazopanib (p.t. førstevalg i anbefalingene til førstelinje avansert/metastatisk RCC-TKI) til å kunne benyttes som komparator.

MSD er leverandør av pembrolizumab og Pfizer er leverandør av aksitinib. MSD står bak den innleverte dokumentasjonen til metodevurderingen. Legemiddelverket har beregnet kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger både for legemidlene med maks AUP og med gjeldende tilbudspris.

MSD har bekreftet følgende pris for pembrolizumab (27.07.2020):

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
585359	Kons til inf. 25 mg/ml, 1x4 ml	37 969,20		

For aksitinib har Legemiddelverket lagt til grunn gjeldende anbudspris. Dette tilsvarer en årskostnad per pasient i år 1 og 2 (kombinasjonsbehandling) på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP.

Månedskostnaden blir [REDACTED] med tilbudspris. For påfølgende år blir kostnaden [REDACTED] med aksitinib monoterapi for pasienter uten progresjon.

Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC, dvs. pembrolizumab 200 mg hver tredje uke og aksitinib 5 mg to ganger daglig.

¹ IMDC: The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium



Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at avansert nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom, og har beregnet alvorlighetsgraden ut fra dagens standardbehandling til et absolutt prognosetap på ca. 13 QALYs.

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) er basert på kombinasjonen av legemidlene pembrolizumab/ aksitinib, med behandling inntil progresjon, dog med pembrolizumab i maksimalt 2 år. Hovedanalysen til Legemiddelverket gir følgende kostnadseffektivitetsratio:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	820 570 NOK
LIS-AUP uten mva.	



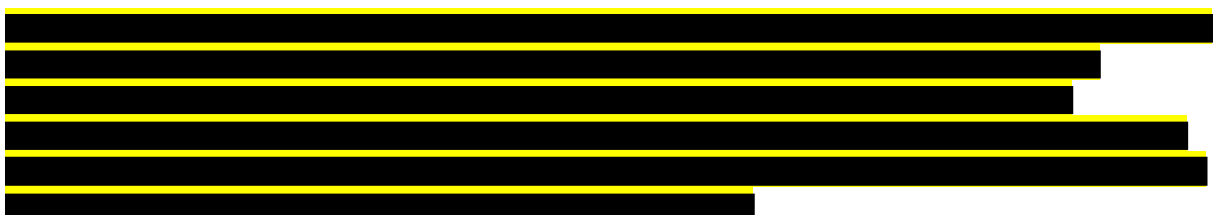
Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at å behandle den aktuelle pasientpopulasjonen med kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab og aksitinib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 280 - 363 millioner NOK i det femte budsjettåret (maks AUP inkl. mva).

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	280 – 363 MNOK
Basert på LIS AUP inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Kombinasjonen nivolumab/ ipilimumab ble besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 27.01.2020, og ble fra 15. februar 2020 den første kombinasjonsbehandling med immunterapi tilgjengelig for førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.





Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	22.07.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	24.07.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	27.07.2020	
Prisnotat ferdigstilt:	11.08.2020	
Saksbehandlingstid:	20 dager hvorav 3 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 5 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 13 dager.	

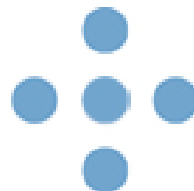
Oppsummering

Merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår ved bruk av kombinasjonen pembrolizumab og aksitinib i førstelinje hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom er ca. 820 000 NOK basert på maks AUP, og [REDACTED] basert på rabatterte priser. [REDACTED]

Legemiddelverket estimerer at behandling av de aktuelle pasientene med pembrolizumab og aksitinib vil ha en årlig budsjettvirkning på mellom [REDACTED] millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på LIS AUP pris.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Rådgiver



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 076- 2020 ID 2019_065 Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID 2019_065 Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC) 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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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. Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) ikke innføres til behandling av avansert nyrecellekarsinom.
2. Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved denne behandlingen, og prisen er for høy.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2019_065 Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til
førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 20.08.2020

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID 2019_065 Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) ikke innføres til behandling av avansert nyrecellekarsinom.

Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved denne behandlingen, og prisen er for høy.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (Legemiddelverket) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID 2019_065 Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)*. Legemiddelverket tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Merck AB og Pfizer Norge AS (Merck/Pfizer) i felleskap, og godkjente preparatomtaler. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Nyrecellekarsinom

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 80-90 % av alle maligne nyresvulster. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellete, papillære og kromofobe. Majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer, som utgjør cirka 70 % av nyrecellekarsinomene. De øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og kirurgi er standard-behandlingen ved ikke-avansert sykdom. Cirka 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjernmetastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser.

I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året. Cirka to tredjedeler av pasientene er menn og median alder ved diagnose er cirka 67 år. Sykdommen er sjelden før 40-års alder. I løpet av de siste 20 årene har insidensen av nyrecellekarsinom økt med cirka 2 %, både i Europa og på verdensbasis. Dette kan bare delvis forklares som et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser (ultralyd, CT), og tyder på at det har vært en reell økning i insidensen. I vestlige europeiske land synes insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling av aRCC tilsier et absolutt prognosetap (APT) på 12-14 QALY.

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (aRCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling Basert på innspill fra kliniske eksperter antas det at dette utgjør om lag 290-350 pasienter årlig i Norge.

Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom

Kombinasjonsbehandling med avelumab/aksitinib

Indikasjon

Avelumab i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC).

I tillegg er aksitinib (som monoterapi) indisert til behandling av voksne pasienter med aRCC etter at tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin har sviktet. Denne indikasjonen er ikke relevant for denne metodevurderingen, og omtales derfor ikke nærmere.

Virkningsmekanisme

Avelumab

Avelumab er et humant monoklonalt antistoff som blokkerer interaksjonen mellom programmert celledød-ligand-1 (PD-L1) og reseptorene for programmert celledød (PD-1) og

B7-1. Dette fjerner PD-L1s hemmende effekt på cytotoksiske CD8+ T-celler og forsterker T-celleresponsen mot tumor. Avelumab induserer også direkte tumorcellenedbrytning mediert av naturlige dreperceller (NK-celler).

Aksitinib

Aksitinib er en selektiv tyrosinkinasehemmer som virker ved å hemme vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse reseptorene er involvert i patologisk angiogenese, tumorvekst og metastaseprogresjon ved kreft.

Dosering

Anbefalt dose med avelumab er 800 mg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig (hver 12. time), med eller uten mat. Kombinasjonsbehandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

Avelumab

Avelumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger.

Aksitinib

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) som ble sett etter behandling med aksitinib var diaré, hypertensjon, fatigue (utmattelse), redusert appetitt, kvalme, vektreduksjon, dysfoni, palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), blødning, hypotyreoidisme, brekninger, proteinuri, hoste og forstoppelse.

Avelumab/aksitinib

Sikkerheten av avelumab i kombinasjon med aksitinib er evaluert hos 489 pasienter med avansert RCC som fikk 10 mg/kg avelumab hver 2. uke og aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig i to kliniske studier. I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene diaré (62,8 %), hypertensjon (49,3 %), fatigue (42,9 %), kvalme (33,5 %), dysfoni (32,7 %), nedsatt appetitt (26,0 %), hypotyreose (25,2 %), hoste (23,7 %), hodepine (21,3 %), dyspné (20,9 %) og artralgi (20,9 %).

For utfyllende informasjon om avelumab og aksitinib henvises det til preparatomtalen til henholdsvis Bavencio og Inlyta.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)», utgitt av Helsedirektoratet. Siste oppdatering er publisert i september 2015. De nasjonale retningslinjene oppgis å være under revidering.

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved aRCC: sunitinib, pazopanib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- α) og temsirolimus.

I tillegg har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab+nivolumab, avelumab+aksitinib, samt pembrolizumab+aksitinib fått indikasjon til bruk i førstelinje.

I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til nå bestått av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt i norske sykehus i 2018 grunnet de da gjeldende LIS-anbefalingene. Pazopanib er anbefalt som førstevalg i dagens LIS-avtale for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (for gruppen tyrosinkinasehemmere; gjeldende avtaleperiode 01.04.2020-31.03.2021). Det antas at de to legemidlene er likeverdige behandlingsalternativer i førstelinje.

Beslutningsforum besluttet i møte 27. januar 2020 (*sak 005-2020*) å innføre immunterapi med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko. Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab er også tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene på terapiområdet (egen gruppe for pasienter med intermediær/høy risiko).

Beslutningsforum besluttet i møte 17. juni 2019 (*sak 60-2019*) å ikke innføre kabozantinib (Cabometyx) (monoterapi) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom.

European Association of Urology (EAU) har publisert retningslinjer med anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom, oppdatert i 2019. I disse retningslinjene differensieres anbefalingene avhengig av pasientens prognosestatus, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC¹-kriterier).

¹ IMDC – The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

I fravær av oppdaterte norske retningslinjer refererer norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med til de europeiske retningslinjene, men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene.

Figur 1, side 21 i metodevurderingsrapporten viser oppdaterte anbefalinger fra EAU, som omhandler førstelinjebehandling av avansert eller metastaserende nyrecellekarsinom med klarcellet histologi. Medikamentvalg gjøres etter vurdering av pasienten hos en onkolog med urologikompetanse.

I terapiområder der klinisk praksis er i rask endring, gjør Legemiddelverket en løpende vurdering av hva som er mest relevant sammenlikningsgrunnlag for den aktuelle metodevurderingen. I forbindelse med den relativt nylig gjennomførte metodevurderingen for kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko, ble det vurdert at sunitinib og pazopanib var de mest aktuelle sammenlikningsalternativene. Dette ble bekreftet av kliniske eksperter Legemiddelverket var i kontakt med den gang.

I EAU-retningslinjene listes immunterapi som førstevalg ved førstelinjebehandling av alle prognose-grupper; kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib for pasientgruppen med god prognose, og kombinasjonene pembrolizumab+aksitinib og ipilimumab+nivolumab for pasienter med intermediær/høy risiko. Sunitinib og pazopanib blir beskrevet som alternativer til pasienter som ikke kan motta immunterapi, og ansees som likeverdige behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis. Disse EAU-anbefalingene er basert på effektdokumentasjon fra kliniske studier. Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med nå i 2020 framlegger at kombinasjonen ipilimumab+nivolumab nå er det klart foretrukne behandlingsalternativet for førstelinje, og at bruken av sunitinib, eventuelt pazopanib, vil komme til å bli forsvinnende liten framover.

Immunterapi med kombinasjonsbehandlingene pembrolizumab+aksitinib og ipilimumab+nivolumab er de foretrukne alternativene dersom begge er tilgjengelige, ifølge EAU-retningslinjene. Det vil si at i dagens situasjon hvor kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib ikke er tatt i bruk i norsk kliniske praksis, er det pazopanib, eventuelt sunitinib som blir tilbudt utenom kombinasjonen ipilimumab+nivolumab.

Komparator

Endring i klinisk praksis har skjedd raskt etter innføring av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab, og det var ikke slik klinisk praksis var på det tidspunktet den kliniske studien ble utført, eller da dokumentasjonspakken ble utarbeidet.

Legemiddelverket har tidligere, både innenfor samme terapiområde (nyrecellekarsinom), men også i andre terapiområder, valgt å bruke samme komparator i metodevurderingene når flere nye legemidler kommer innenfor relativt kort tid. Kombinasjonen avelumab+aksitinib har vist en bedre klinisk relevant effekt mot sunitinib i JAVELIN-studien, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT), og har det høyeste evidensgrunnlaget for kombinasjonen avelumab+aksitinib på dette tidspunktet. Dersom kombinasjonen ipilimumab+nivolumab legges til grunn som komparator, vil dette være basert på en indirekte sammenlikning (ITC) med sunitinib som felles forankring. Legemiddelverket vurderer, etter innspill fra norske klinikere, at sammenlikningen mot ipilimumab+nivolumab er relevant for pasientgruppen med intermediær og dårlig prognose. Etter innspill fra LIS, er det også behov for å gjøre en

sammenligning mot den tidligere etablerte standardbehandlingen, sunitinib, for pasienter i god prognosegruppe.

Basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metode-vurderingen vil være (I) kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab og eventuelt andre immunterapibehandlinger for pasientgruppen med intermediær og dårlig prognose, og (II) sunitinib og/eller pazopanib for pasienter i god prognosegruppe. Begge alternativene er derfor benyttet og redegjort for i denne metodevurderingen. For komparator (II) er i dagens LIS-anbefalinger pazopanib anbefalt som førstevalg (for gruppen tyrosinkinasehemmere). Sunitinib er benyttet i den pivotale kliniske studien, som både ligger til grunn for MT og som også danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Legemiddelverket har benyttet sunitinib som hovedkomparator i analysen, men legger til grunn legemiddelkostnader for pazopanib i den helseøkonomiske analysen, siden pazopanib er nåværende anbudsvinner.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på JAVELIN Renal 101-studien, der kombinasjonsbehandlingen avelumab+aksitinib ble sammenlignet med sunitinib. Studien viste at kombinasjonsbehandlingen avelumab+aksitinib hadde signifikant lengre median progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med sunitinib (13,3 måneder vs. 8,0 måneder) (interimsanalyse 2/IA2), mens effekten på totaloverlevelse (OS) var usikker på grunn av umodne data.

I tillegg er kombinasjonsbehandlingen avelumab+aksitinib sammenlignet med annen immunterapi-behandling, herunder kombinasjonen ipilimumab+nivolumab, hos pasienter med aRCC og intermediær eller høyrisiko prognosegruppe. Her er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenligninger (ITC) i en nettverksmetaanalyse (NMA). Resultatene i Merck/Pfizers analyse viser at OS går i favør av kombinasjonen ipilimumab+nivolumab sammenlignet med kombinasjonen avelumab+aksitinib. For PFS er resultatene mer sammenlignbare. I tillegg er de totale legemiddelkostnadene for ipilimumab+nivolumab lavere enn for avelumab+aksitinib. Legemiddelverket har derfor ikke gjort noen inngående kostnad-per-QALY-analyse basert på denne sammenligningen. Kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib var også inkludert i NMA. Også her går OS i favør av denne kombinasjonen sammenlignet med avelumab+aksitinib, mens PFS var mer sammenlignbar.

Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere om resultatene tyder på at de estimerte effektene, som går i favør av kombinasjonen ipilimumab+nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab+aksitinib, er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Effektdata fra JAVELIN Renal 101-studien ble analysert ved to ulike cut-off datoer, henholdsvis interimsanalyse 1 (IA1) og interimsanalyse 2 (IA2). Base case analysen til Merck/Pfizer er en kostnad-per-QALY-analyse hvor effektdataene fra IA2 for hele populasjonen i JAVELIN-studien er parametrisert og framskrevet. Basert på vurderinger av innsendt dokumentasjon, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse.

Hovedanalysen til Legemiddelverket er basert på et vektet gjennomsnitt av to scenarier. De to scenariene skiller seg kun ved hvordan OS for intervensjonsarmen er framskrevet, ellers er forutsetningene like for de to scenariene. *Se Tabell 27-30, side 75-76 i rapporten for separate presentasjoner av de to scenariene.* Forutsetningene i Legemiddelverkets

hovedanalyse, vektet mellom to scenarier, er som i Merck/Pfizers base case analyse, bortsett fra noen endringer, *se side 8 i rapporten*.

Merkostnad for kombinasjonen avelumab+aksitinib sammenlignet med anbudsvinneren blant tyrosin-kinasehemmerne (pazopanib; Votrient) ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva. er:

- Ca. 1 400 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Ca. 970 000 NOK per vunnet leveår

Merck/Pfizer har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for avelumab+aksitinib. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for kombinasjonen avelumab+aksitinib sammenlignet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne, Votrient, ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

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

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk avelumab+aksitinib ved behandling av aRCC vil være mellom 171 og 237 millioner NOK (inkl. mva.) i år fem når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.), blir budsjettkonsekvensene på mellom [REDACTED] MNOK. Plassering i intervallet er avhengig av i hvilken grad behandling med avelumab+aksitinib vil erstatte bruken av behandling med ipilimumab+nivolumab. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil i stor grad være avhengige av eventuelle framtidige behandlingsalternativer.

Legemiddelverkets vurdering

Beregninger er beheftet med usikkerhet. De forholdene som påvirker resultatene mest er:

- Legemiddelkostnadene
- Antakelser om effekt på totaloverlevelse for både avelumab+aksitinib og sunitinib
- Antakelse om behandlingsvarighet av aksitinib

Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved behandling med avelumab+aksitinib.

Legemiddelverket mener de to scenariene som ligger til grunn for hovedanalysen er like plausible, og har derfor lagt like mye vekt på de to framskrivningsscenariene av OS for intervensjonsarmen (gjennomsnittsvektet). Framskrivningen av sunitinib er trolig noe konservativ med hensyn på langtidsoverlevelse da denne gir 2,9 % overlevelse ved 10 år. Klinisk ekspert gav innspill på 10-års overlevelse på 5 %.

Budsjettkonsekvenser vil påvirkes av framtidige behandlinger som vil tilbys disse pasientene.

Pristilbud

Merck og Pfizer har bekreftet følgende priser for henholdsvis avelumab (04.05.2020) og aksitinib (26.06.2020). *Se notat fra sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 11.08.2020.*

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
477913	Bavencio inf kons 20 mg/ml – 10 ml	11 541,00		
103854	Inlyta 1 mg tabl. – 56 stk.	8 418,00		
039471	Inlyta 3 mg tabl. – 56 stk.	27 894,30		
599010	Inlyta 5mg tabl. – 56 stk.	41 914,60		
147794	Inlyta 7 mg tabl. – 56 stk.	59 208,10		

Dette tilsvarer en årskostnad per pasient i år 1 og 2 (kombinasjonsbehandling) på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden blir [REDACTED] med tilbudspris. For påfølgende år blir kostnaden [REDACTED] med aksitinib monoterapi for pasienter uten progresjon. Legemiddelkostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC, det vil si avelumab 800 mg hver 2. uke og aksitinib 5 mg to ganger daglig.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Kombinasjonen nivolumab+ipilimumab ble besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 27.01.2020, og ble fra 15. februar 2020 den første kombinasjonsbehandling med immunterapi tilgjengelig for førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Anbefalinger om behandling i andre land

I Sverige anbefaler NT-rådet 25.06.2020 regionene å ikke anvende kombinasjonen Bavencio og Inlyta ved førstelinjebehandling av avansert nyrecellecancer hos voksne.
<https://www.janusinfo.se/download/18.665104f6172eba0b8f31724b/1593163144730/Keytruda,%20Bavencio%20och%20Opdivo%20vid%20NCC%20%202020-06-25.pdf>

I Danmark anbefaler Medicinrådet 22.01.2020 ikke denne kombinasjonen som standardbehandling til pasienter med mRCC i noen av de tre prognosegruppene.
https://medicinraadet.dk/media/u1dd2zw4/medicinraadets-anbefaling-vedr-avelumab-i-komb-med-axitinib-til-mrcc-vers-1-0_adlegacy.pdf

Finner ikke omtale av dette temaet hos NICE.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Avansert nyrecellekarsinom er en alvorlig diagnose. Det absolutte prognosetapet er beregnet til 12-14 QALY. Terapiområdet er i rask endring. Førstelinjebehandling av aRCC har fram til relativt nylig ikke vært avgrenset til prognosegruppe, og har vært tyrokinasehemmere. Sunitinib og pazopanib anses som likeverdige behandlingalternativer i norsk klinisk praksis for førstelinjebehandling av nyrekreftpasienter, uavhengig av prognosegruppe. Beslutningsforum besluttet i januar 2020 å innføre immunterapi med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab+nivolumab til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko. Endring i klinisk behandlingspraksis har deretter skjedd raskere enn forventet. Denne immunterapien er nå det foretrukne behandlingalternativet i førstelinje for pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. Pazopanib, eventuelt sunitinib, brukes til rundt 20-30 % av pasientene, altså de som er i god prognosegruppe. For gjeldende metodevurdering av avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) omfatter indikasjonen alle tre prognosegrupper. Analyser viser at totaloverlevelsen går i favør av kombinasjonen ipilimumab+nivolumab sammenlignet med kombinasjonen avelumab+aksitinib. For progresjonsfri overlevelse viser resultatene mer sammenlignbarhet. De totale legemiddelkostnadene for ipilimumab+nivolumab er lavere enn for avelumab+aksitinib. Legemiddelverket har derfor ikke gjort noen inngående kostnad-per-QALY-analyse basert på denne sammenligningen. Fagdirektørene anbefaler at avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) ikke innføres til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved denne behandlingen, og prisen er for høy.

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

	Metode	Kommentar
	og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Prioritering mellom grupper
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	<i>ID2019_045 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) behandles i samme møte i Beslutningsforum.</i>

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. [Logg metodevurdering](#)
3. [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 11.08.2020](#)
4. [Lenke til rapport:](#)
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_065%20avelumab%20i%20kombinasjon%20med%20aksitinib_hurtigmetodevurdering_offentlig.pdf
5. Vedlegg fra firma

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 20. august 2020

Sak til beslutning: ID2019_065: Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2019_065: Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurdering, med tilhørende vedlegg og prisnotat, til gjennomgang. Alle medlemmene har den 20.08.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](#)
www.nyemetoder.no

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

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	09.05.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	17.06.2019
Kontakt med produsent opprettet	14.05.2019
Dokumentasjon mottatt	29.11.2019
Start metodevurdering	29.11.2019
Fageksperter kontaktet første gang	22.04.2020
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	09.12.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	10.07.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	20.08.2020
Dato mottatt i RHF-ene	20.08.2020
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 09.12.2019, mottatt 13.12.2019, bedt om 16.03.2020, mottatt 01.04.2020, 09.04.2020, 20.04.2020 og 01.05.2020
Dato for ny pris gitt	Fullstendige prisopplysninger mottatt 26.06.2020
Dato for prisnotat	11.08.2020
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	224 dager, hvorav 50 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 174 dager.

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

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

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 11.08.2020

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

ID2019_065: Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

Bakgrunn

Det vises til ID20019_065 metodevurdering fra Legemiddelverket for kombinasjonsbehandlingen avelumab og aksitinib som førstelinjebehandling av pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Metodevurderingen omfatter alle prognosegrupper (god, intermediaær og dårlig prognosegruppe) i hht. IMDC¹. Studiedataene omfatter pasienter med nyrecellekarsinom med klarcellet histologi. I tillegg til at kombinasjonsbehandlingen er sammenlignet med sunitinib i en kostnad-nytte analyse for hele populasjonen, er intermediaær/høy risiko gruppe sammenlignet indirekte med nivolumab/ipilimumab (innført i Beslutningsforum 27.01.2020) og med pembrolizumab/ aksitinib. Pembrolizumab/ aksitinib utredes parallelt Legemiddelverket (ID2019_045).

Den kliniske dokumentasjonen bygger på en RCT mot sunitinib, som er vurdert av Legemiddelverket å være tilstrekkelig lik pazopanib (p.t. førstevalg i anbefalingene til førstelinje avansert/metastatisk RCC-TKI) til å kunne benyttes som komparator. I tillegg er det levert en indirekte sammenligning mot både nivolumab / ipilimumab og mot pembrolizumab/ aksitinib. På grunn av usikkerhet rundt framskrivning av effekt for avelumab/ aksitinib (intervensjonsarmen), er Legemiddelverket sin hovedanalyse basert på en «averageing» av to ulike framskrivninger av effekt. Legemiddelverket hevder det ikke er evidens for å velge den ene framskrivningen fremfor den andre. Når det gjelder framskrivning av langtidsoverlevelse for komparatorarmen, mener Legemiddelverket at denne trolig er noe konservativ i hovedanalysen i forhold til klinikernes antagelser (dvs at langtidseffekt av komparator kan være noe bedre, og IKER dermed noe høyere enn i hovedanalysen gjengitt under).

Merck er leverandør av avelumab og Pfizer er leverandør av aksitinib. Begge selskapene står bak den innleverte dokumentasjonen til metodevurderingen. Legemiddelverket har beregnet kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger både for legemidlene med maks AUP og med gjeldende tilbudspris.

Merck og Pfizer har bekreftet følgende priser for hhv. avelumab (04.05.2020) og aksitinib (26.06.2020):

¹ IMDC: The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium



Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AIP	LIS-AUP inkl. mva.
477913	Bavencio inf kons 20 mg/ml – 10 ml	11 541,00		
103854	Inlyta 1 mg tabl. – 56 stk.	8 418,00		
039471	Inlyta 3 mg tabl. – 56 stk.	27 894,30		
599010	Inlyta 5mg tabl. – 56 stk.	41 914,60		
147794	Inlyta 7 mg tabl. – 56 stk.	59 208,10		

Dette tilsvarer en årskostnad per pasient i år 1 og 2 (kombinasjonsbehandling) på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden blir [REDACTED] med tilbudspris. For påfølgende år blir kostnaden [REDACTED] med aksitinib monoterapi for pasienter uten progresjon. Legemiddelkostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC, dvs. avelumab 800 mg hver 2. uke og aksitinib 5 mg to ganger daglig.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket vurderer at avansert nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom, og har beregnet alvorlighetsgraden ut fra dagens standardbehandling til et absolutt prognosetap på ca. 12-14 QALYs.

Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) er basert på kombinasjonen av legemidlene avelumab/ aksitinib, med behandling inntil progresjon, dog med avelumab i maksimalt 2 år. Hovedanalysen til Legemiddelverket, som er basert på «averageing» av to ulike scenarier for framskriving av effekten til avelumab/ aksitinib, gir følgende kostnadseffektivitetsratio:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Averageing scenario - Maks AUP uten mva.	1 401 827 NOK
Averageing scenario - LIS-AUP uten mva.	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Legemiddelverket bemerker at på grunn av umodne data for totaloverlevelse, vil valg av framskrivningskurve for både intervensjonen og for komparator gi store utslag og svingninger i IKER.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at å behandle den aktuelle pasientpopulasjonen med kombinasjonsbehandlingen avelumab og aksitinib vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 171 og 237 millioner NOK i det femte budsjettåret (maks AUP inkl. mva).

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	171 - 237 MNOK
Basert på LIS AUP inkl. mva.	[REDACTED]

Betydning for fremtidig anskaffelse

Kombinasjonen nivolumab/ ipilimumab ble besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 27.01.2020, og ble fra 15. februar 2020 den første kombinasjonsbehandling med immunterapi tilgjengelig for førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. [REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Prosess

Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	06.05.2020	14.05.2020, 10.07.2020
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	07.05.2020	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	26.06.2020	
Prisnotat ferdigstilt:	11.08.2020	
Saksbehandlingstid:	100 dager hvorav 50 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 65 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 32 dager.	

Oppsummering

Merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår ved bruk av kombinasjonen avelumab og aksitinib i førstelinje hos pasienter med avansert nyrecellekarsinom er ca. 1 400 000 NOK basert på maks AUP, og [Redacted] basert på rabatterte priser. [Redacted]

[Redacted text block]

Legemiddelverket estimerer at behandling av de aktuelle pasientene med avelumab og aksitinib vil ha en årlig budsjettvirkning på mellom [Redacted] millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret basert på LIS AUP pris.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Rådgiver

Merck/Pfizer har tre innspill vi ønsker hensyntas ved metodevurdering av avelumab+aksitinib på aRCC:

1. Konservativ fremgangsmåte for beregning av ICER: «Scenario averaging» for fremskriving av OS med sunitinib
2. Behandlingslengde - aksitinib
3. Faglig likeverdighet

1. Merck/Pfizer mener Legemiddelverket sitt «scenario average» er et konservativt resultat. Resultatene av dette reflekterer ikke overlevelsen (OS) man ser i en norsk registerstudie eller tilbakemeldinger fra klinikere.

Legemiddelverkets hovedanalyser:

Scenario A: Loglogistisk funksjon, 5- og 10 års OS på hhv 32 % og 15 % med sunitinib

Scenario B: Weibull-funksjon, 5- og 10 års OS på hhv 23 % og 2,9 % med sunitinib

Legemiddelverket skriver: «Legemiddelverket har fått innspill fra kliniske eksperter på forventet overlevelse i komparatorarmen med standard TKI-behandling. Femårsoverlevelse på minst 25 % kan trolig forventes, og ved 10 år kan man trolig forvente anslagsvis 5 %.» Legemiddelverket skriver også «Eksterne data for overlevelse hos pasienter med mRCC indikerer 5 års overlevelse rundt 20 % ved TKI-behandling og omtrent det samme for klarcellet histologi (25)». I metodevurderingen for nivolumab+ipilimumab har Legemiddelverket lagt til grunn samme fremskriving som i scenario B (Weibull-funksjon), se tabell 1.

Merck/Pfizer mener at Legemiddelverket i **scenario A** overestimerer langtidsoverlevelse basert på innspill fra klinikere og registerdata. Legemiddelverket påpeker at estimatet er høyt, og det er høyere enn hva som kan anses som plausibelt. Se tabell 1. Merck/Pfizer mener at **scenario B** er et mer plausibelt scenario basert på det faktiske evidensgrunnlaget som finnes i en norsk populasjonsbasert registerstudie (25) og tilbakemeldinger fra klinikere. Dette samsvarer også med en tidligere metodevurdering for pasientgruppen. Se tabell 1. I scenario B har Legemiddelverket beregnet merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår til **927 127 NOK** (AUP uten mva).

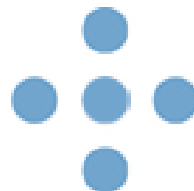
Tabell 1: Skjematisk fremstilling av de ulike kildene med fremskriving av 5 – og 10 års overlevelseestimer (i %) for sunitinib-arm brukt i rapporten fra Legemiddelverket:

Estimert overlevelse	Weibull	Loglogistisk	Kliniker	Beisland et al 2017 (25)	Nivo+Ipi rapport	SLV "scenario average"
5 år	23%	32%	25%	Ca 20%	Ca 19%*	Ca 27.5%
10 år	2,90%	15%	5%	Ca 5%	Ca 3%*	Ca 9%

*Andel lest av figur i metodevurdering for 1L behandling RCC med nivolumab+ipilimumab.

2. Legemiddelverket antar behandling med aksitinib følger fremskrevet kurve for PFS. Det betyr at en andel pasienter fremdeles vil stå på behandling med aksitinib etter 10 og 20 år. Innføring av behandling med avelumab+aksitinib vil basert på foreliggende data medføre endring i forventet behandlingslengde. Å forvente at en andel pasienter fremdeles vil stå på førstelinje TKI-behandling etter 20 år er imidlertid svært usannsynlig og vanskelig å finne hold for i tilgjengelig litteratur for behandling av aRCC. Merck/Pfizer mener derfor at det vil være mer realistisk å sette en maksimalt forventet behandlingslengde med aksitinib til 10 år eller innhente en klinikers perspektiv på forventet behandlingslengde for aksitinib, da Legemiddelverkets antagelse kan medføre høyere behandlingskostnad for kombinasjonen over tid enn det som kan være reelt å forvente.

3. Nivolumab+ipilimumab er tatt inn som en egen gruppe (intermediær/høy risiko) i de oppdaterte LIS-anbefalingene på terapiområdet. Avelumab+aksitinib er vurdert for alle tre risikogruppene (god, intermediær og høy) og viser signifikant forskjell i PFS mot sunitinib i hele pasientgruppen, uavhengig av PD-L1 status. De to kombinasjonsbehandlingene har ulike virkningsmekanismer, og selv om effekten kan være relativt lik på gruppenivå, kan effekten på den enkelte pasient variere i betydelig grad. Gitt prinsippet om persontilpasset medisin, ber vi RHFene vurdere å tillate bruk av avelumab+aksitinib også i intermediær/høy risikogruppe for å ta hensyn til den enkelte pasients behov (eks behov for behandling med annen bivirkningsprofil/ virkemekanisme).



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 077- 2020 ID 2018_049 Blodprøvebasert test ved preeklampsi

Bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi
(svangerskapsforgiftning)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak angående ID 2018_049 Blodprøvebasert test ved preeklampsi. Bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi (svangerskapsforgiftning) 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 metode for utredning, behandling og/eller prosedyre/organisering.

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. Blodprøvebasert test ved preeklampsi innføres ikke nå.
2. Det er manglende dokumentasjon av nytten av denne type tester. Merverdien av å ta i bruk disse testene i klinisk praksis er derfor usikker. Det er behov for flere studier.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_049 Blodprøvebasert test ved preeklampsi. Bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi (svangerskapsforgiftning), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Cathrine M. Lofthus

Fra: Viseadministrerende direktør Jan Frich

Dato: 21.08.2020

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven §§ 14 og 23,1
Saksdokumentenes opplysninger om pris er unntatt offentlighet, jf. offl. § 13 jf. fvl. § 13, 1. ledd nr. 2

ID 2018_049 Blodprøvebasert test ved preeklampsi

Bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi (svangerskapsforgiftning)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at blodprøvebasert test ved preeklampsi ikke innføres nå. Det er manglende dokumentasjon av nytten av denne type tester. Merverdien av å ta i bruk disse testene i klinisk praksis er derfor usikker. Det er behov for flere studier.

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

Bakgrunn

Folkehelseinstituttet (FHI) har gjennomført en fullstendig metodevurdering av blodprøvebaserte tester ved preeklampsi. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

To til åtte prosent av alle gravide kvinner verden over får diagnosen preeklampsi. Preeklampsi blir definert som *nylig oppstått hypertensjon etter 20. svangerskapsuke ledsaget av proteinuri eller andre tegn på organsvikt hos mor*. Typiske symptomer på preeklampsi er sterk hodepine, synsforstyrrelser, magesmerter, hevelse i hender, ansikt eller ben, samt lav urinproduksjon. Preeklampsi kan raskt utvikles til kramper (eklampsi), HELLP (hemolyse, elevated liver enzymes, low plateles), slag, DIC (disseminert intravaskulær koagulasjon) og organsvikt. Preeklampsi er alvorlig, og kan anses som en livstruende tilstand som krever sykehusinnleggelse og tett oppfølging av mor og foster i siste del av svangerskapet.

Som en del av rutineoppfølging av gravide hos jordmor eller fastlege undersøkes blodtrykk og urin ved hver konsultasjon. Kvinner med høy risiko for preeklampsi (for eksempel kvinner med diabetes, kroppsmasseindeks (KMI) over 35, flerlingesvangerskap) blir henvist til spesialisthelsetjenesten for tettere oppfølging.

Blodprøvebaserte tester

Preeklampsi er en sykdom/tilstand forårsaket av dysfunksjon av placenta. Det er utviklet blodprøvetester som kan måle maternelle sirkulerende biomarkører som kan identifisere dysfunksjon av placenta. Testene kan bidra til mer presis diagnose av preeklampsi eller andre tilstander med dysfunksjon av placenta, og kan være et nyttig tillegg ved klinisk bedømmelse av tilstanden. S-Flt-1 (løselig Fms-lik thyrosin kinase-1) er et sirkulerende angiogent protein produsert av placenta. Produksjonen øker ved preeklampsi. PlGF (placenta vekstfaktor) binder seg til Flt-1. Ved preeklampsi er produksjonen av PlGF redusert. Det fører til ubalanse i sFlt-1/PlGF ratioen. Typisk kan en lav PlGF og/eller en høy sFlt-1 indikere placenta dysfunksjon etter 20 ukers graviditet.

Ved mistanke om preeklampsi kan standard oppfølging av den gravide suppleres med blodprøvetester basert på biomarkører som PlGF og sFlt-1 og sFlt-1/PlGF ratio som kan predikere preeklampsi.

Testene er foreslått for å kunne identifisere kvinner med økt risiko for å utvikle preeklampsi og dermed redusere negative helseutfall for kvinner og deres barn. Testene er også foreslått å kunne bidra til å identifisere kvinner med lav risiko, slik at unødvendige innleggelser kan unngås og at kvinnene kan reise hjem trygget. Dette kan potensielt føre til kostnadsbesparelser for helsevesenet. Klinisk effekt og prediktive egenskaper ved disse testene er temaet for denne metodevurderingen.

PlGF og ultralyd for å måle arteriell blodstrøm er foreslått som screening for preeklampsi ved 11-14 uker, men dette blir ikke evaluert i denne metodevurderingen.

Hensikten med denne metodevurderingen

Bestillingen var opprinnelig en hurtig metodevurdering basert på forslag fra en produsent (Roche). Forslaget gjaldt bruk av testene for å kunne identifisere kvinner som hadde lav risiko for å utvikle preeklampsi for derved å kunne unngå unødvendige innleggelser og at kvinnene kunne reise hjem trygget. Det ble identifisert flere leverandører av tester, og bestillingen ble derfor endret til en fullstendig metodevurdering.

Hensikten med denne fullstendige metodevurderingen er å svare på spørsmål om

1) sikkerhet, klinisk effekt og bruk av ressurser i helsetjenesten ved bruk av ulike tester av biomarkørene:

-sFlt-1/PlGF ratio

-PlGF-test

eller andre blodbaserte tester for å predikere preeklampsi fra og med 20. svangerskapsuke

2) prediktiv nøyaktighet av disse testene

3) kostnadseffektivitet og budsjettmessige konsekvenser av å implementere testene i klinisk praksis i Norge (klinisk nytte, ressursbruk og alvorlighetsgrad)

Metode

Inklusjonskriterier for spørsmål om sikkerhet og klinisk effekt

Populasjon: Gravide kvinner med mistanke om preeklampsi i andre og tredje trimester (svangerskapsuke 20 til 36)

Intervensjon: I tillegg til standard oppfølging, testing med Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio; Triage PlGF-test; DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test; BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF-pluss Kryptor PE ratio eller andre relevante blodbaserte tester for å predikere preeklampsi i andre eller tredje trimester.

Kontrollgruppe: Standard oppfølging (måling av blodtrykk, testing av urin for proteinuri, blodprøver av hemoglobin (Hb), leverenzymmer og bilirubin, vurdering av hodepine, ødem, synsforstyrrelser, hemmet fostervekst og/eller bruk av ultralyd).

Utfall: Mortalitet, morbiditet (hos mor og barn), bruk av helsetjenester (sykehusinnleggelser, antall dager innlagt på sykehus, antall dager innlagt på nyfødttintensiv (NICU), konsultasjoner), igangsetting av fødsel, keisersnitt, eklampsi, HELLP, gestasjonsalder ved forløsning og prematuritet.

Studiedesign: Randomiserte kontrollerte studier (RCT-er), ikke-randomiserte kontrollerte studier og kontrollerte før og etter studier. Enkeltstudier publisert etter 2002 ble inkludert.

Inklusjonskriterier for spørsmål om prediktiv nøyaktighet

Populasjon: Gravide kvinner med mistanke om preeklampsi i andre eller tredje trimester (svangerskapsuke 20-36)

Indekstester: Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio, Triage PlGF-test, DELFIA Xpress PlGF 1-2-3 test, BRAHMS sFlt-1 Kryptor/BRAHMS PlGF-pluss Kryptor PE ratio eller andre relevante blodbaserte tester for å predikere preeklampsi i andre eller tredje trimester. Indekstesten blir brukt sammen med standard oppfølging eller sammen med standard oppfølging uten måling av proteinuri.

Sammenligning: Direkte sammenlikning mellom tester beskrevet som indekstester, for eksempel Elecsys immunoassay sFlt-1/PlGF ratio sammenlignet med Triage PlGF.

Referanse: En klinisk diagnose av preeklampsi basert på standard oppfølging med måling av blodtrykk, testing av urin for proteinuri, blodprøver av hemoglobin (Hb), leverenzymmer og bilirubin, hodepine, ødem, synsforstyrrelser, hemmet fostervekst og/eller bruk av ultralyd.

Utfall: Sensitivitet, spesifisitet, prediktiv verdi, og sannsynlighetsratio.

Studiedesign: Systematiske oversikter basert på observasjonsstudier med referansetest publisert etter 2016.

Eksklusjonskriterier: Studier der testene ble brukt til screening ble ekskludert.

For å svare på spørsmål om sikkerhet og klinisk effekt, søkte en bibliotekar etter randomiserte kontrollerte studier og kontrollerte studier i tre databaser, samt etter pågående studier i tre registre (oktober 2019). For å svare på spørsmål om testen prediktive nøyaktighet, ble det søkt etter systematiske oversikter i fem databaser og etter pågående systematiske oversikter (juni 2019).

Uavhengig av hverandre vurderte to av forfatterne treffene fra søket som var basert på tittel og abstrakt. Relevante artikler ble vurdert i fulltekst. Uenighet om inklusjon og eksklusjon av artikler ble løst ved å konferere med en av de andre medforfatterne.

Risiko for bias/systematiske feil i inkluderte kontrollerte studier ble vurdert med Cochrane's «risk of bias» verktøy. Metodisk kvalitet på inkluderte systematiske oversikter ble vurdert med sjekklistene til AMSTAR og QUIPS.

De inkluderte studiene om sikkerhet og klinisk effekt var for ulike til at resultatene kunne slås sammen i metaanalyser. Disse resultatene presenteres derfor i tekst og tabeller. Sensitivitet og spesifisitet for en biomarkør presenteres fra en systematisk oversikt med metaanalyser. Tilliten til kunnskapsgrunnlaget er vurdert ved GRADE-metodikk. *For nærmere omtale av metode, søkestrategi, data-uttrekk, statistisk analyse og*

vurdering av tillit til kunnskapsgrunnlaget, se kapittelet «Metode», side 21-24 i metodevurderingsrapporten.

Etikk

Etiske konsekvenser av implementering av disse testene ble ikke vurdert.

Resultat for sikkerhet, klinisk effekt og bruk av helsetjenester

Tre kontrollerte studier ble inkludert (figur 1, side 25 og tabell 4, side 27 i den fullstendige metodevurderingen fra Folkehelseinstituttet).

Klinisk effekt

To studier som inkluderte 1706 kvinner med mistanke om preeklampsi viste at PlGF test muligens reduserer tiden det tar å stille en preeklampsi diagnose (median tid til diagnose, dager tid ratio 0,36 (95% CI 0.15-0.87), og muligens kan redusere risiko for alvorlige negative utfall hos mor (justert OR 0.32 (95 % KI 0.11-0.96)). Det er usikkert om testing med sFlt-1/PlGF eller PlGF forbedrer utfall hos nyfødte.

Bruk av helsetjenester

Én randomisert kontrollert studie evaluerte effekten av standard oppfølging med sFlt-1/PlGF test hos 374 kvinner med mistanke om preeklampsi. Denne studien viste at sFlt-1/PlGF test var assosiert med liten eller ingen forskjell i raten for korttids (dager etter testen) eller langtids (inntil forløsning) innleggelser. Resultatene kan indikere økt rate for innleggelse innen 24 timer etter testing: Relativ Risiko 1.24 (95% KI 0.89-1.70), tilsvarende 63 flere kvinner per 1000 (fra 29 færre til 183 flere) testede. Resultatet var upresist med bredt konfidensintervall, og må tolkes med forsiktighet. Én studie (1023 kvinner) fant at å legge til PlGF testing sammen med standard klinisk praksis førte til en reduksjon i antall polikliniske konsultasjoner.

Resultater for prediktiv nøyaktighet

Se figur 3, side 32 og tabell 8, side 34 i rapporten.

Én systematisk oversikt med metaanalyser estimerte at sFlt-1/PlGF ratio hadde en sensitivitet rundt 0.85 (95% CI 0.66-0.94) og en spesifisitet rundt 0.87 (95% CI 0.76-0.93).

Disse metaanalysene inkluderte sju studier med 943 kvinner med høy risiko (17 %) for å utvikle preeklampsi. Om sFlt-1/PlGF testing brukes på en gruppe med 1000 kvinner, vil 25 av de 170 kvinnene som vil utvikle preeklampsi bli feilklassifisert som negative, og 145 vil ha en sann positiv test. Blant de 830 kvinnene som ikke har preeklampsi vil 722 bli klassifisert riktig, men 108 vil ha et falskt positivt resultat. Ingen av de inkluderte oversiktene hadde metaanalyser med PlGF testing. Kunnskapsgrunnlaget som gjelder PlGF testing er basert på enkeltstudier med brede konfidensintervaller. Den prediktive verdien av disse testene er derfor usikker.

Resultater fra den helseøkonomiske evalueringen

Det ble estimert at den direkte kostnaden ved å introdusere disse testene er cirka ■■■■■ NOK per testet kvinne. Gitt at cirka 6000 kvinner blir testet årlig, vil den årlige budsjetteffekt bli cirka ■■■■■ MNOK. For nærmere omtale av den helseøkonomiske evalueringen, se kapittel «Health economic evaluation», side 39-43 i rapporten.

Diskusjon

Gjennomgangen viser at både sFlt-1/PlGF og PlGF tester kan være et nyttig supplement til dagens praksis, men det er moderat til lav tillit til disse resultatene. Resultatene for prediktiv nøyaktighet er i tråd med andre tidligere publiserte systematiske oversikter. De inkluderte studiene er fra høyinntektsland som er sammenlignbare med norske forhold, men i den helseøkonomiske analyse er man forsiktige med å anta direkte overførbarhet av disse resultatene til norsk kontekst. De diagnostiske forløpene som ble sammenlignet i analysen, er komplekse og avhenger av mange faktorer. Svangerskaps- og fødselsomsorgen er allerede god i Norge. Merverdien av å ta i bruk disse testene i klinisk praksis er derfor usikker.

Nytte, ressursbruk og alvorlighetsgrad

Grunnet metodologiske utfordringer så vel som begrensninger i det tilgjengelige kunnskapsgrunnlaget var det ikke mulig å utføre en klassisk kost-nytte analyse og dermed kunne kvantifisere nytte så vel som alvorlighet, det vil si beregne vunnete QALY eller absolutt prognosetap. Det antas likevel at beskrivelsen av alvorlighetsgraden av preeklampsi og funnene som er rapportert i tillegg til den direkte kostnaden ved å innføre testing vil bidra til å informere beslutninger om å implementere eller ikke implementere testene i klinisk praksis.

Testene som er evaluert i denne metodevurderingen kan muligens bidra til å predikere risikoen for å utvikle preeklampsi. Det er usikkert hvor nyttige de er i klinisk praksis. Som vist i GRADE-vurderingene er det begrensninger i studiene som har evaluert testene i klinisk praksis. Bruk av testene kan eller kan muligens ikke redusere bruken av ressurser i helsetjenesten. Preeklampsi er en alvorlig tilstand og tidlig diagnose er viktig for å redusere alvorlige utfall.

Konklusjon

PlGF tester kan muligens redusere tiden det tar å stille en preeklampsi-diagnose, og kan muligens også redusere risiko for alvorlige negative utfall hos mor.

Den prediktive nøyaktigheten til sFlt-1/PlGF tester er god, og de kan egne seg til å utelukke preeklampsi blant kvinner der man mistenker dette. Bruk av sFlt-1/PlGF-tester kan muligens være nyttig for å avkrefte mistanke om preeklampsi, men er assosiert med liten eller ingen forskjell i innleggelser på kort eller lengre sikt. Det er usikkert om testene forbedrer utfall hos nyfødte.

Den direkte kostnaden ved å introdusere disse testene er cirka ■■■ NOK per testet kvinne, og den årlige budsjetteffekt cirka ■■■ MNOK. Det trengs mer forskning for å avgjøre i hvilken grad tidligere og korrekt diagnose gir gunstigere utfall hos mor og barn. Man vet heller ikke om det å identifisere kvinner med lav risiko for å utvikle preeklampsi vil føre til redusert bruk av spesialisthelsetjenesten og om dette bidrar til sparte kostnader i en norsk kontekst.

Anbefaling i andre land om bruk av tester for biomarkører

I svenske retningslinjer anbefales ikke bruk av biomarkører i andre eller tredje trimester for å predikere utvikling av preeklampsi. NICE i Storbritannia sier at man SKAL tilby denne testen til kvinner med kronisk hypertensjon for å utelukke preeklampsi ved mistanke i uke 20-35. Det samme gjelder kvinner med svangerskaphypertensjon. På grunn av manglende tilgang til aktuelt nettsted er man ikke kjent med om slike tester brukes i Danmark.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Preeklampsi er en alvorlig diagnose. Det kunne være ønskelig å kunne supplere tradisjonelle kliniske undersøkelser og laboratorieundersøkelser med tester av biomarkører som kunne bidra til bedre å selektene pasientene som bør sikres tett oppfølging, og også kunne redusere kontroller av dem som ikke trenger tett oppfølging videre.

Metodevurderingen viser at resultatene ved bruk av tester av disse biomarkørene er for usikre. Det er lite tillit til kvaliteten på studiene, og stor grad av usikkerhet vedrørende betydningen av resultatene. Hensikten med å innføre disse testene bør defineres klarere. Det er behov for flere studier før det kan konkluderes med at bruk av disse testene er nyttig. Merverdien av å ta i bruk disse testene i klinisk praksis er derfor usikker. Fagdirektørene anbefaler at blodprøvebasert test ved preeklampsi ikke innføres nå.

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. [Lenke til rapport:](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_049%20Metodevurdering%20Blodpr%C3%B8vebasert%20test%20preeklampsi%2011082020%20FHI.pdf)
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2018_049%20Metodevurdering%20Blodpr%C3%B8vebasert%20test%20preeklampsi%2011082020%20FHI.pdf

Kommentar fra firma er vedlagt sist i rapporten.

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 11. august 2020

Sak til beslutning: ID2018_049 Blodprøvebasert test til bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi

Herved oversendes en sak til beslutning: ID2018_049 Blodprøvebasert test til bruk hos gravide ved mistanke om preeklampsi.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 05.08.2020 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Barbra S. Frisvold
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

Meld deg på vårt nyhetsbrev [her](https://www.nyemetoder.no)
www.nyemetoder.no

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

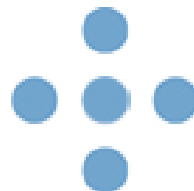
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Fullstendig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	15.05.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.10.2018
Kontakt med produsent opprettet	
Dokumentasjon mottatt	
Start metodevurdering	15.02.2019
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	25.06.2020
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	05.08.2020
Dato mottatt i RHF-ene	11.08.2020
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	
Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	
---	--

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



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 078- 2020 Brukerrepresentant til Bestillerforum RHF

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

Formål

Det er besluttet brukerrepresentasjon også i Bestillerforum RHF. Brukerrepresentanten har status som observatør og skal rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene.

Det er utarbeidet er mandat for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

1. Beslutningsforum for nye metoder godkjenner mandat for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF.
2. Beslutningsforum for nye metoder tar oppnevning av brukerrepresentant til Bestillerforum til orientering.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Notat – Brukerrepresentant til Bestillerforum RHF



Notat til Beslutningsforum

Til : **Beslutningsforum 31. august 2020**

Fra : Bestillerforum RHF

Dato : 16. juli 2020

Saksbehandlende RHF: Helse Nord RHF

Unntatt offentlighet:

Vår ref. (saksnummer Helse Sør-Øst RHF):

Brukerrepresentant til Bestillerforum RHF

Hva saken omhandler i korte trekk

Det er besluttet brukerrepresentasjon også i Bestillerforum. Brukerrepresentanten har status som observatør og skal rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene.

Det er utarbeidet er mandat for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF (vedlegg 1)

Bakgrunn for saken

Rekrutteringsprosessen fra de regionale brukerutvalgene ble startet i februar 2020. De regionale brukerutvalgene har i mai 2020 kommet med forslag til følgende brukerrepresentant i Bestillerforum RHF for to år.:

Øystein Kydland, regionalt brukerutvalg Helse Sør-Øst RHF

Behandling i Bestillerforum RHF

Bestillerforum behandlet saken i møte 22. juni 2020 sak 109-20 a) og b):

Beslutning:

- a) Bestillerforum RHF godkjenner innstillingen av Øystein Kydland fra brukerutvalget i Helse Sør-Øst RHF som brukerrepresentant i to år i Bestillerforum RHF. Det tas sikte på at brukerrepresentanten kan delta på møter i Bestillerforum RHF fra september 2020.
- b) Mandatet for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF godkjennes av Bestillerforum RHF og oversendes Beslutningsforum for nye metoder.

Forslag til konklusjon:

1. Beslutningsforum for nye metoder godkjenner mandat for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF.
2. Beslutningsforum for nye metoder tar oppnevning av brukerrepresentant til Bestillerforum RHF til orientering.

Vedlegg 1

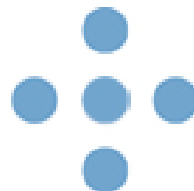
Mandat for brukerrepresentant i Bestillerforum RHF

Brukerrepresentant i Bestillerforum RHF:

Høsten 2019 ble det bestemt i Bestillerforum RHF at det skal være en brukerrepresentant i møtene, og at denne skal rekrutteres fra de regionale brukerutvalgene (på samme måte som man gjør med brukerrepresentanten i Beslutningsforum for nye metoder). Brukerrepresentanten har funksjonstid på to år.

Brukerrepresentantens rolle og oppgaver:

- Representere alle pasienter og pårørende uavhengig av type sykdom og funksjonsnivå, alder, kjønn, geografi og etnisk tilhørighet.
- Observatørstatus med talerett i møtene.
- Følge med på at saksbehandlingen i forkant av, under og etter møtene i Bestillerforum RHF gjøres på en ryddig og transparent måte. (Gå igjennom innkalling, sakspapirer og protokoll til møtene i Bestillerforum RHF etc.).
- Melde fra til sekretariatet for Bestillerforum RHF hvis det er noe å utsette på saksbehandlingen.
- Observere at sakene i Bestillerforum RHF blir behandlet på en likeverdig måte.
- Formidle eventuelle innspill fra pasient- og brukerorganisasjoner som brukerrepresentanten mottar, i henhold til etablert prosess i Nye metoder.
- Holde kontakt med brukerrepresentanten i Beslutningsforum for nye metoder i saker hvor det er relevant.
- Gi innspill til spørsmål om tilrettelegging av brukermedvirkning.
- Delta i årlig seminar som avholdes i Nye metoder for pasient- og brukerorganisasjoner.



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 079-2020 Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder

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

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

Formål

Vedlagt følger oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 21. august 2020. De som er gule mangler beslutning. Den ene blå ble ikke ukvittert av Bestillerforum RHF, det ble bestilt en oppdatert analyse isteden.

Det gjøres særskilt oppmerksom på at oversikten også inneholder kostnad per QALY med priser som er unntatt offentlighet. Derfor er saksdokumentene i denne saken unntatt offentlighet, jf. off.loven § 23, 1. ledd.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder per 21. august 2020 tas til orientering.

Oslo, 24. august 2020

Cathrine M. Lofthus
administrerende direktør

Vedlegg: Oversikt over legemidler som er behandlet i Beslutningsforum for nye metoder,

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Sykdomsområde	Kostnad per QALY, listepreis	Beslutning (kun første beslutning ligger i listen)
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja

	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakreft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	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	Albutrepenonakog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft, revurdering	1 162 111	Ja
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år eller med cirrhose som kan bruke interferon.	605 097 – 2 313 866	Ja
	ID2016_067	Keytruda	Pembrolizumab	NSCLC, 1. linje	949 940	Ja
	ID2015_018	Imlygic	Talimogene laherparepvec	Malignt melanom	NA	Nei
	ID2017_041	Xalkori	Krizotinib	NSCLC, 1. linje	900 000	Ja
	ID2016_069	Olumiant	Baricitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2015_053/ID2016_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	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskelsatrofi	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja

	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja
	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlutoksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linje"	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoideakarsinom (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 inngå i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngå 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 inngå 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/ tenofovir	HIV	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	etelkalsetid	sekundær hyperparatyreodisme	NA	nei
	ID2017_049	Revlimid	lenalidomid	nydiagn.myelomatose etter stamc.transpl.	1 077 000	nei
	ID2017_075	Adcetris	brentuximabvedotin	CD30+ kutant T-celle lymfom	NA*	nei
	ID2017_032	Stivarga	regorafenib	hepatocellulært karsinom	760 000	nei
	ID2017_108	Xeljanz	Tofacitinib	Psoriasisartritt	na	nei
	ID2018_013	Prevymis	letermovir	proylaks CMV (v/stamc.trans)	330 000 - 2 300 000*	ja
	ID2017_079	Fotivda	tivozanib	nyrecellakarsinom	na	ja
	ID2017_104	Hemlibra	emicizumab	hemofili A	na	ja
	ID2014_040	Farydak	bortezomib og deksametason	multippel myeloma	na	ja
	ID2017_093	Kymriah	Tisagenlecleucel	ALL	650 000	ja
	ID2017_119	Lamzedo	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*	nei
	ID2017_054	Zytiga	abirateron	prostatakreft	1 036 000	nei
Ferdigstilt 2019						
	ID2018_043	Keytruda	pembrolizumab	lungekreft	1,14 millioner	nei
	ID2017_063	Kineret	anakinra	Still's sykdom	na*	ja
	ID2018_067	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh	na	ja***
	ID2018_067 REVURD	keytruda	pembrolizumab	Malignt melanom, adjuvant beh		ja som saken over

	ID2017_111	Xiapex	clostridium histolyticum	Peyronies sykdom	na*	ja**
	ID2018_059	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	*	nei
	ID2018_024	Braftovi og Mektovi	Enkorafenib binimetinib	melanom	na	nei
	ID2018_085	Levopidon	Levometadon	opioidavh.	na	ja***
	ID2017_107	Perjeta	pertuzumab	adjuvent HER-2 positiv ca mammae	1,3 - 2,0 mill	ja*
	ID2017_102	Ilumetri	Tildrakizumab	psoriasis	na	nei
	ID2017_002	Kevzara	Sarilumab	moderat til alvorleg aktiv reumatoid artritt	na	nei
	ID2018_068	Cimzia	certolizumab pegol	Plakkpsoriasis	na	nei
	ID2017_114	Veyvondi	vonicoq alfa	Von Willebrands sykdom	na	ne - men kan inngå i fremtidige anbud
	ID2018_047	Pifeltro	Doravirin	HIV	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_048	Delstrigo	irin, lamivudin og tenofovir disopro	HIV	na	ja, men må inngå i fremtidige anbud
	ID2018_021	Crysvita	Burosumab	hypofosfatemi	> 11 millioner	ja**
	ID2017_096	Cabometyx	Kabozantinib	nyrecellekarsinom	1,4 millioner	nei
	ID2015_051	Qarziba	dinutuksimab beta	nevroblastom	1,2 millioner	ja
	ID2018_108	Buvidal	buprenorfin depotinj.	opioidavh.	na	ja***
	ID2018_086	Cuprior	Trientin tetrahydroklorid	Wilson's sykdom	na	ja
	ID2017_098	Lenvima	Lenvatinib	levercellekarsinom	666 000*	ja
	ID2018_017	Venclyxto	Venetoklaks	med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi	na	ja**
	ID2017_115	Opdivo	nivolumab	adjuvant behandling etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III og IV	na	ja***
	ID2018_010	Tafinlar og Mekinist	Dabrafenib og trametinib	malignt melanom etter fullstendig reseksjon	404 000	ja
	ID2019_017	Alkindi	hydrokortison, granular	binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (frå fødsel til < 18 år)	na	ja
	ID2017_116	Kymriah	Tisagenlecleucel	DLBCL	1,8 mill (ITT pop), 2,4 mill (mITT pop)	nei
	ID2017_105	Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	(DLBCL) and primary mediastinal large B-cell lymphoma (PMBCL)	1,4mill (ITT), 1,3 mill (mITT)	nei
	ID2018_089	Gilenya	Fingolimod	RRMS; barn	na	Nei, på grunn av pris
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	na	ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000	ja
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA	ja
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	nei
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*	ja
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	ja*

	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	nei
	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	nei
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na	ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na	ja
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000	ja
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000	ja
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na	ja
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na	ja
	ID2018_090	palbociklib	Ibrance	ca mammae	1 300 000	ja
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ja
	ID2019_007	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ja
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na	nei
	ID2018_073	Lenvima	Lenvatinib	skjoldbruskkjertelkreft	**420 000/570 000	ja
	ID2018_059 oppdater	Ninlaro	Iksazomib	myelomatose	2 700 000	ja*
	ID2018_101	Dupixent	dupilumab	alvorlig astma	na	ja
	ID2018_063	Vyxeos	daunorubicin og cytarabin	sekundær akutt myelogen leukemi (AML)		nei
	ID2018_006	Opdivo og Yervoy	Nivolumab og ipilimumab	nyrecellekarsinom	560 000	ja
	ID2018_092	Lorviqua	Lorlatinib	NSCLC	na*	nei
	ID2018_040	Emplicity	elotuzumab	myelomatose	na	nei
	ID2018_093	Takhzyro	Lanadelumab	hereditært angioødem	na*	nei
	ID2016_057	Luxturna	Vortigene nepavovec	medfødte synstap mutasjon RPE65 genet	(minst?) 2,4 millioner	nei
	ID2017_095	Cablivi	kaplasizumab	trombotisk trombocytoppenisk purpura	3,2 - 3,7 millioner	Nei
Ferdigstilt 2020						
	ID2019_082 revur	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt voksne		ja
	ID2019_015	Dupixent	dupilumab	alvorlig dermatitt adolescent	na	ja
	ID2019_002	Tecentrig	atezolizumab	ca mammae trippelneg	840 000	ja
	ID2019_051	Tecentrig	atezolizumab	NSCLC PDL1 neg	na**	ja
	ID2018_121	Lynparza	olaparib	Kreft Overieepitel eggleder peretonea	400 000	Ja
	ID2018_098	Esperoct	toroktokog alfa pegol	hemofili A	na	Ja
	ID2018_112	Symkevi	tesacaftor og ivacaftor	Cystisk fibrose	8,4 millioner og 7 millioner*	ikke besluttet ennå
	ID2018_125	Keytruda	pembrolizumab	1. linje lungkreft kombinasjon kjemoterapi	960 000	ikke besluttet ennå
	ID2017_071	Xgeva	Denosumab	Forebygging av skjelettrelaterte hendelser ved myelomatose	na	Ja
	ID2018_023	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	Na	Ja
	ID2019_107	Zejula	Niraparib	Ovariekreft 2. linje BRAC neg.	1,2 millioner	Ja
	ID2017_031	Xermelo	Telostristat	Til behandling av diaré ved malignt karsinoid syndrom	1,3 millioner	ikke besluttet ennå
	ID2013_033	Jakavi	ruxolitinib	Til behandling av myelofibrose	750 000	nei
	ID2019_060	Langtidsvirkende Naltrekson	Naltrekson depotinjeksjoner	Til bruk i LAR	Na	ikke besluttet ennå

	ID2019_098	Rinvoq	upadacitinib	Til behandling av moderat til alvorlig revmatoid artritt.	Na	ikke besluttet ennå
	ID2017_034	Nerlynx	neratinib	Til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.	740 000	nei
	ID2018_014	Erleada	apalutamid	kastrasjonresistent ikke metastatisk prostatakreft	611 000	ikke besluttet ennå
	ID2019_045	Keytruda/Inlyta	pembrolizumab/axitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	820 000	ikke besluttet ennå
	ID2018_100	Palynsiq	Pegvalias	Føllingssykdom	Na	ikke besluttet ennå
	ID2019_120	Cosentyx	Sekukinumab	Ikke radiografisk aksial spondylitt	Na	ikke besluttet ennå
	ID2019_065	Bavencio/Inlyta	avelumab/aksitinib	1.linje metastatisk nyrecellekarsinom	1,4 mill	ikke besluttet ennå
	ID2019_046	Zynteglo	(autologe CD34+-celler som uttrykker β A-T87Q-globin genet	Behandling av transfusjonsavhengig β -talassemi (TDT) i pasienter over 12 år som ikke har β 0/ β 0 genotype og kan behandles med hemapoetisk stamcelletransplantasjon, men hvor det ikke er en HLA-kompatibel donor tilgjengelig.	Na	ikke besluttet ennå
	ID2020_051	Lokelma	Natriumzirkonium-syklosilikat	Behandling av hyperkalemi hos voksne med hjertesvikt	Na	ikke besluttet ennå
	ID2019_053	Kadcyla	Trastuzumabemtansin	Adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling	334 000	ikke besluttet ennå
	ID2018_135	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer	Behandling av hormonreseptor (HR) positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2) negativ, lokalavansert eller metastatisk brystkreft.	Na	ikke besluttet ennå



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 080- 2020 Referatsak 1 – Kopi av e-post fra Øyeavdelingen, Oslo universitetssykehus HF, datert 20.08.2020, vedrørende ID 2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet

Se vedlegg

Til Beslutningsforum, Nye metoder

Angående: Sak 027-2020 ID 2016_057 Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet

Undertegnede er blitt informert om at beslutningsforum d.30.03.20 ikke godkjente innføring av legemidlet Luxturna. I følge saksdokumenter var dette på bakgrunn av for høy pris vurdering. I Danmark ble legemidlet også avvist på bakgrunn av dette, men etter en revurdering med en fleksibel betalingsløsning ble legemidlet godkjent d. 23.04.20.

Vi har på øyeavdelingen i Oslo fire unge voksne pasienter som kommer til å miste synet uten behandlingen. Synstapet er progressivt og vinduet for behandlingsmulighet er kort (måneder til få år). Vi ønsker å behandle disse pasienter innen det er for sent.

Det sosiale og helseøkonomiske ansvar ved innføring av et legemiddel veier tung for oss også. Vi har full forståelse for forumets beslutning om å ikke godkjenne legemidlet på bakgrunn av den utregnet QALY og den manglende viten om langstideseffekt av behandlingen. Vi ber dog forumets medlemmer om at vurderer en mer fleksibel betalingsløsning. F.eks med betaling av et grunnbeløp og videre betaling hvert 2 år ved effekt eller liknende. Vi på øyeavdelingen, OUS vil gjerne påta oss ansvaret for å kontrollerer effekt av behandlingen og rapporterer dette til helsemyndighetene.

Med vennlig hilsen,

Ragnheidur Bragadottir
Overlege, Spesialist på arvelige netthinnesykdommer, Professor kompetent, seksjon for kirurgisk retina, Øyeavdelingen, Oslo Universitetssykehus

Josephine Prenner Holtan
Lege, PhD-stipendiat arvelige netthinnesykdommer, registeret over arvelige netthinnesykdommer, Øyeavdelingen, Oslo Universitetssykehus

Undertegnede er begge eksterne faglige rådgivere for Novartis. Vi mottar ingen penge fra Novartis eller har økonomiske insentiver for å innføre legemidlet til Norge. Beslutningen om å bistå som faglige rådgivere ble utelukkende tatt for å kunne invareta vår pasienter.



Møtedato: 31.08 2020

Vår ref.:
20/00805

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

Sak 081– 2020 Eventuelt