

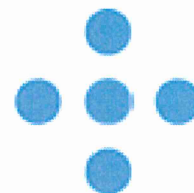
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 21. oktober 2019

Kl.: 09.30 – 11.00

Sted: Grev Wedels plass 5, Oslo – 7. etg.



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

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

Deres ref.

Vår ref.:
2019/33

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

Sted/Dato:
Stjørdal, 14.10.2019

Møte i Beslutningsforum for nye metoder 21. oktober 2019 - Innkalling

Med dette innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder:

Mandag 21. oktober 2019 klokka 09.30
Møtested: Grev Wedels plass 5, Oslo, 7. etg.

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.

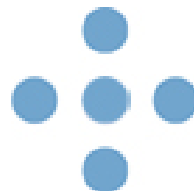
Eventuelle forfall bes meldt til sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder, ved Mette Nilstad på tlf. 917 18 308.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg



Møtedato: 14. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 102 –2019 Godkjenning av innkalling og saksliste

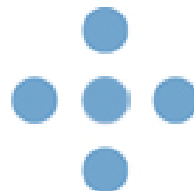
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte den 21. oktober 2019:

Saksnr.	Sakstittel
Sak 102-2019	Godkjenning av innkalling og saksliste
Sak 103-2019	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 23. september 2019
Sak 104-2019	ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib (Kisqali®) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft
Sak 105-2019	ID2018_090 Palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling
Sak 106-2019	ID2017_073 Prosigna test (PAM50 ROR) til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft
Sak 107-2019	ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom hos pasienter i alder fem år eller eldre som ikke tåler behandling med D-penicillamin
Sak 108-2019	ID2017_025 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)
Sak 109-2019	ID2017_053 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose
Sak 110-2019	ID2018_034 Enzalutamid (Xtandi®) til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC)
Sak 111-2019	ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig®) til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib
Sak 112-2019	ID2018_022 Durvalumab (Imfinzi®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft
Sak 113-2019	Kommunikasjonsstrategi Nye metoder
Sak 114-2019	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt
Sak 115-2019	Eventuelt

Stjørdal, 14. oktober 2019

Med vennlig hilsen

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 103 - 2019 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. september 2019

Vedlagt oversendes protokoll fra Beslutningsforum for nye metoder 23. september 2019 til godkjenning.

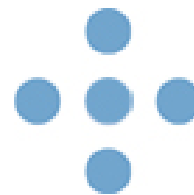
Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. september 2019 godkjennes.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 23. september
2019



Protokoll – (til godkjenning)

Vår ref.:
2019/32

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

Sted/Dato:
Oslo, 21. oktober 2019

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	23. september klokka 13.15
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel - Gardermoen

Tilstede

Navn:	
Stig A. Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Lars Vorland	adm. direktør Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør Helse Sør-Øst RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
<i>Observatør:</i>	
Knut Georg Hartviksen	observatør fra de regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
<i>Sekretariatet:</i>	
Mette Nilstad	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten	kommunikasjonsrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Gunn Fredriksen	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF (per telefon)
<i>Bisittere:</i>	
Geir Tollåli	fagdirektør Helse Nord RHF
Henrik Sandbu	fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør Helse Vest RHF
Jan Frich	fagdirektør Helse Sør-Øst RHF
Elisabeth Bryn	enhetsleder, Statens Legemiddelverk
Hanne Husom Haukland	medisinsk rådgiver, Helse Nord RHF
Randi Spørck	seksjonsleder, Helse Nord RHF

Forfall

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

Sak 86-2019 Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutning

Innkalling og saksliste godkjennes.

Sak 87-2019 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 26. august 2019

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder 26. august 2019 godkjennes.

Sak 88-2019 ID 2018_024 Enkorafenib (Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®) til behandling av voksne pasienter med ikke-operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon – ny vurdering

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en 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. *Enkorafenib(Braftovi®) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke operabelt eller metastatisk melanom med BRAF V600 mutasjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Kombinasjonen forutsettes å inngå i neste anbud med virkning fra 1. april 2020.

Sak 89-2019 ID 2018_085 Levometadon (Levopidon®) til behandling av opioidavhengighet

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. *Levometaan* (*Levopidon*®) kan innføres som et alternativ til behandling av voksne pasienter med opioidavhengighet som av ulike årsaker ikke kan behandles med racemisk metadon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Sak 90-2019 ID2019_037 Ustekinumab (Stelara®) til behandling til ulcerøs kolitt hos voksne

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. *Ustekinumab* (*Stelara*®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons på, ikke lenger har respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF- α -antagonist, eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet forutsettes å inngå i anbud, og kan først tas i bruk fra 1.2.2020

Sak 91-2019 ID2019_017 Hydrokortison granulat (Alkindi®) til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år)

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. *Hydrokortison granulat* (*Alkindi*®) kan innføres til substitusjonsbehandling av binyrebarkinsuffisiens hos spedbarn, barn og ungdom (fra fødsel til < 18 år i henhold til markedsføringstillatelsen).
2. Det forutsettes at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. november 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

Sak 92-2019 ID2018_021 Burosumab (Crysvita®) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH)

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. *Burosumab (Crysvita®)* kan innføres til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) for pasienter som ikke har fått tilstrekkelig effekt av dagens behandling ved tilførsel av fosfat og vitamin D.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Burosumab til undergruppen av pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt av konvensjonell behandling oppfyller kriteriene for legemidler for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand.
4. Behandlingen av XLH må gjennomføres i tråd med følgende fastsatte start/stoppkriterier:

Start/stoppkriterier for behandling av XLH og oppstart Burosumab
Barn med påvist XLHP skal i utgangspunktet behandles med konvensjonell behandling i 12-18 måneder.
Før oppstart av konvensjonell behandling og senere evalueringer skal følgende utredning utføres: ✓ Røntgen av venstre hånd, knær og hofte for å vurdere grad av rakitt. Ultralyd nyrer og urinveier (nefrokalsinose eller urinveiskonkrement) ✓ S-kalsium, s-fosfat, ALP, PTH, vitamin D-status med metabolitter, s-kreatinin ✓ U-kreatinin og U-Ca bestemmes i morgenurin. ✓ Generell klinisk undersøkelse utføres inkludert høyde, vekt (kroppsmål, inkl sitte høyde og armspenn), tannstatus og vurdering av pubertetsstadium
Etter 12-18 måneder skal utredningen gjentas. Om det ikke er tilfredsstillende bedring i klinikk (tilveksthastighet, smerter), bedring av rakittforandringer, bedring av laboratorieprøver eller konvensjonell behandling ikke har latt seg gjennomføre, skal en starte prøvebehandling med Burosumab.
Etter 18 måneder på Burosumab skal utredningen gjentas. Om det er en klar bedring (se over) kan man fortsette behandling. Om det ikke er noen effekt av behandling skal en gå tilbake til konvensjonell behandling

I familier der indeks pasienten behandles med Burosumab kan man ved diagnostisering av søsken vurdere (på bakgrunn av initial utredning) å starte direkte på Burosumab og evaluere effekt etter 18 måneder.

Klinisk personell må monitorere effekt og sikkerhet ved behandlingen.

5. Det interregionale fagdirektørmøtet kan revidere start/stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land.
6. Statens legemiddelverk vil i 2021 gjennomføre en oppdatert metodevurdering basert på oppdatert dokumentasjon (jf. at Burosumab har fått betinget markedsføringstillatelse og i løpet av 2019-2020 er forpliktet til å sende inn oppdaterte resultater fra pågående studier).
7. Legemidlet kan tas i bruk fra 1. november 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

Sak 93-2019 ID 2018_027 Abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Beslutning:

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

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

1. *Abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer* 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. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. november 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

Sak 94-2019 ID2017_116 Tisagenlecleucel (Kymriah®) til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger

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. *Tisagenlecleucel (Kymriah®)* innføres ikke til behandling av voksne pasienter med residivert eller refraktært (r/r) diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL) etter to eller flere systemiske behandlinger.
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

Sak 95-2019 ID2017_105 Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) til behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom

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. *Axicabtagene ciloleucel (Yescarta®)* innføres ikke til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom eller primært mediastinalt B-cellelymfom.
2. Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.

Sak 96-2019 ID2018_130 Risankizumab (Skyrizi®) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis

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. *Risankizumab (Skyrizi®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Legemiddelet forutsettes å inngå i anbud, og kan først tas i bruk fra 1.2.2020

Sak 97-2019 ID2017_087 Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®) i kombinasjon med kjemoterapi ved akutt myelogen leukemi (AML)

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. *Gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg®)* i kombinasjon med kjemoterapi kan innføres til behandling av ubehandlet CD33-positiv akutt myelogen leukemi (AML).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Sak 98-2019 ID2019_011 Budesonid smeltetabletter (Jorveza®) til behandling av eosinofil øsofagitt

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. *Budesonid smeltetabletter (Jorveza®)* kan innføres til behandling av eosinofil øsofagitt hos voksne pasienter (eldre enn 18 år i henhold til markedsføringstillatelse).
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Behandlingen kan innføres fra 1. november 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

Sak 99-2019 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 12. september 2019 tas til orientering.

Sak 100-2019 Referatsaker

Det ble referert fra følgende saker:

1. Brev fra Gilead Sciences Norway AS datert 6. september 2019 vedr. Yescarta – CAR-T.
2. Brev fra Roche Norge AS oversendt 9. september 2019 vedr. «innspill til fagdirektørene vedrørende beslutning om innføring av Ocrevus (ID2015_059) og Folkehelseinstituttets (FHI) metodevurdering "Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved RRMS - fullstendig metodevurdering"

Beslutning:

Fremlagte saker tas til orientering.

Sak 101-2019 Eventuelt

Metodevurderinger og tidsaspektet

Fagdirektør Jan Frich orienterte om utfordringer knyttet til at det i enkelte metodevurderinger tar lang tid å få inn ønsket dokumentasjon.

Oppsummering/konklusjon:

Beslutningsforum for Nye metoder ber om at Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet setter en absolutt frist for innsending av dokumentasjon. Dersom etterspurt dokumentasjon ikke leveres innen frist gjennomføres en forenklet metodevurdering ut fra tilgjengelig dokumentasjon.

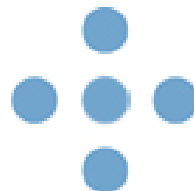
Oslo, 21. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 104 – 2019 ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib (Kisqali®) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, 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 ad. ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib (Kisqali®) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Ribosiklib (Kisqali®)* i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant kan innføres til behandling av voksne pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med LHRH-agonist.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet, og forutsettes å inngå i kommende anbud.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib (Kisqali®) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

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

ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib (Kisqali®) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at ribosiklib (Kisqali®) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant kan innføres til behandling av voksne pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft. Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med LHRH-agonist.

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

Legemiddelet kan tas i bruk fra beslutningstidspunktet, og forutsettes å inngå i kommende 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 (SLV) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestillingene:

- ID2019_005: Ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til førstelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft, samt
- ID2019_007: Ribosiklib (Kisqali) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis og godkjent preparatomtale. I utgangspunktet var det bestilt en forenklet vurdering i disse to bestillingene, men Novartis har på eget initiativ levert en full CUA for ID2019_007. Det er utarbeidet en felles rapport for de to bestillingene. Deler av bestilling ID2019_005 er allerede innført av Beslutningsforum, dvs. kombinasjonsbehandling med aromatasehemmer (AI) i første linje. Aktuelt for denne metodevurderingen er derfor en

utvidelse til kombinasjonsbehandling med fulvestrant i denne linjen. Novartis har også levert dokumentasjon for kombinasjonsbehandling hos pre- og perimenopausale kvinner, denne populasjonen inngikk ikke i den første metodevurderingen. 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 ved 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 ca. 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 har stadium 3. 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 over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 63 år. Ifølge kliniker vil pasienter som behandles med endokrin behandling i henholdsvis første og andre linje være omtrent like gamle i linjene, og kanskje litt eldre i andre linje. I Norge er 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor positive (ER+/HR+), 68 % er progesteronreseptor-positive (PR+), og 86 % av pasientene er HER2 negative. I 2018 mottok om lag 600 pasienter CDK4/6 hemmer.

Alvorlighet og prognosetap

SLV har beregnet at HR+/HER2- lokalavansert/metastatisk brystkreft for andre linjepasienter behandlet med fulvestrant monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13-14 QALY. Dette prognosetapet er beregnet for en andre linje-populasjon ekskludert subgrupper av pasienter med tidlig tilbakefall under/etter adjuvant behandling, samt pre- og perimenopausale kvinner.

Pasientgrunnlag i Norge

Anslagsvis 100 (-200) nye pasienter er aktuelle for kombinasjonsbehandling med CDK4/6 hemmer i andre linje hvert år i Norge (ID2019_007). SLV vurderer at det samlede pasientantallet i første linje vil påvirkes i liten grad om kombinasjonsbehandling med fulvestrant innføres i tillegg til AI (ID2019_005).

Behandling i norsk klinisk praksis

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

Det er tidligere vurdert at ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI kan antas å ha tilsvarende effekt og sikkerhet. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) arrangerer

anbud innen onkologi som angir hvilken CDK4/6 hemmer som er førstevalg for disse legemidlene som konkurrerer i samme gruppe i anbudet.

Komparator

SLV aksepterer fulvestrant som komparator for analysen. Ribosiklib er en «add-on»-behandling. Dersom ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant innføres, mener SLV at fulvestrant monoterapi i størst grad vil erstattes. Fulvestrant som komparator er også konsistent med valg av komparator i andre linje for andre CDK4/6 hemmere.

Behandling med ribosiklib

Indikasjon

Ribosiklib er indisert til behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)- negativ lokalt avansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer (AI) eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som tidligere har fått endokrin behandling.

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

Metoden ribosiklib i kombinasjon med AI er allerede innført på bakgrunn av metodevurdering. Det er resterende deler av indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen.

Virkningsmekanisme

Ribosiklib er en selektiv hemmer av cyklin-avhengig kinase (CDK) 4 og 6 som gir stans i cellesyklusens G1-fase og reduserer celleproliferasjon i brystkreftcellelinjer. I kombinasjon med aromatasehemmer/fulvestrant øker hemmingen av tumorvekst.

Dosering

Anbefalt dose er 600 mg (tre 200 mg filmdrasjerte tabletter) ribosiklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling, som gir en komplett syklus på 28 dager. Ribosiklib bør brukes sammen med 2,5 mg letrozol eller en annen aromatasehemmer, eller 500 mg fulvestrant. Behandlingen bør pågå så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Ved kombinasjon av ribosiklib og en aromatasehemmer, skal aromatasehemmeren tas peroralt én gang daglig kontinuerlig gjennom hele 28-dagers syklusen. Ved kombinasjon av ribosiklib og fulvestrant, skal fulvestrant administreres intramuskulært ved dag 1, 15 og 29, og deretter én gang i måneden.

Bivirkninger

De vanligst rapporterte bivirkningene ($\geq 20\%$), var infeksjoner, nøytropeni, leukopeni, hodepine, hoste, kvalme, fatigue, diaré, oppkast, forstoppelse, hårtap og utslett. De vanligst rapporterte bivirkningene grad 3/4 ($\geq 2\%$) var infeksjoner, nøytropeni, leukopeni, anemi, unormale leverfunksjonstester, lymfopeni, hypofosfatemi og oppkast.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i 2019. Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG).

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/reducere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer og forlenge overlevelsen.

Handlingsprogrammet for avansert og metastatisk brystkreft er inndelt i to hovedområder; endokrin behandling og ikke-hormonell behandling. Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter som skal ha endokrin behandling, og det er dette som beskrives videre.

Ved potensielt endokrinfølsom lokalavansert/metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ikke vist noen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. Endokrin behandling gir dessuten mindre bivirkninger. Hos pasienter med rask sykdomsutvikling bør cytostatika velges innledningsvis. Dette gjelder for eksempel pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspne på grunn av lungecarcinomatose hvor sykdomsutviklingen ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons.

Det er erfaring med bruk av CDK4/6 hemmer (palbociklib/ribosiklib) i kombinasjon med aromatasehemmer i norsk klinisk praksis. Palbociklib (Ibrance®) ble tatt i bruk på individuell stønad i Norge da legemiddelet fikk markedsføringstillatelse (MT), og denne bruken fortsatte da finansieringen ble overført til helseforetakene 01.05.2017. Både palbociklib og ribociklib (Kisqali®) i kombinasjon med AI er nå metodevurdert og innført i spesialisthelsetjenesten etter beslutning i Beslutningsforum. Disse er vurdert som klinisk likeverdige, og det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer med virkning fra 01.04.2019.

Det nasjonale handlingsprogrammet anbefaler aromatasehemmer + palbociklib/ribosiklib i første linje ved behov for endokrin behandling ved metastaser, men dette er ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi eller eldre pasienter.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Det er i henhold til bestilling levert en forenklet analyse for utvidelsen av førstelinjebehandling (pre/perimenopausal status og kombinasjon med fulvestrant). Effektdata fra MONALEESA-7 (ML-7) viser at tillegg av ribosiklib til ET øker progresjonsfri overlevelse (PFS) hos pre- og perimenopausale kvinner. Effekten av å tillegge ribosiklib til fulvestrant vs. fulvestrant monoterapi hos pre- og perimenopausale kvinner er ikke blitt undersøkt i en sentral studie, men EMA¹ har gitt markedsføringstillatelse for slik bruk basert på samlede vurderinger fra flere studier i Novartis sitt studieprogram for ribosiklib. SLV har også gjort en forenklet vurdering av ribosiklib i kombinasjon med AI. Denne kombinasjonen har markedsføringstillatelse på lik linje med fulvestrantkombinasjonen i andrelinjebehandling.

For andrelinjebehandling har Novartis levert en kostnad per QALY analyse (CUA-modell), hvor sammenlignende behandling er fulvestrant monoterapi. Ribosiklib er en CDK4/6 hemmer som benyttes sammen med («add-on» til) endokrin terapi. Dersom ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant innføres, mener SLV at fulvestrant monoterapi er alternativet som i størst grad vil erstattes i norsk klinisk praksis. Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på den randomiserte fase

¹ EMA – Det europeiske legemiddelkontoret

III-studien MONALEESA-3 (ML-3), som inkluderte postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ avansert brystkreft som hadde mottatt ingen eller kun en linje med tidligere endokrin terapi i avansert setting.

ML-3 studien viste en statistisk signifikant og klinisk relevant effekt på PFS av å tillegge ribosiklib til fulvestrant hos totalpopulasjonen. Det er også vist forlenget PFS i modellert subgruppe og hos pasienter med tidlig tilbakefall. Effektdata for totaloverlevelse (OS) er fremdeles umodne. SLV anser effekten som godt dokumentert.

Sikkerhet

De hyppigst rapporterte behandlingsrelaterte bivirkningene i ribosiklib-armen av ML-3 var nøytropeni (56 %), fatigue (32 %), kvalme (45 %), diare (29 %), oppkast (27 %). Ribosiklib er assosiert med QT forlengelse, og denne bivirkningen ble rapportert hos 7,7 % av pasientene i ribosiklib-armen. Sikkerheten er godt dokumentert.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene SLV har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen til Novartis, bortsett fra følgende:

- For behandlingsvarighet (TTD) er full parametrisering med eksponentiell funksjon valgt fremfor Kaplan-Meier-data med eksponentiell hale.
- Alder endret fra 62 år til 65 år
- Like nyttevekter i behandlingsarmene før progresjon
- Legemiddelpris for ribosiklib endret til apotekenes maksimale utsalgspris uten merverdiavgift
- Ingen trinnpris for legemidler hvor det antas generisk konkurranse i fremtiden
- Kostnad per syklus for legemiddelbehandling etter progresjon justert til å være konsistente med metodevurderingen av palbociklib for samme indiksjon
- Kostnader ved oppfølging og monitorering av pasienter etter progresjon justert til å være konsistente med metodevurderingen av palbociklib for samme indiksjon
- Kostnader i livets slutfase justert til å være konsistente med metodevurderingen av palbociklib for samme indiksjon

Analysen SLV mener er mest sannsynlig gir en IKER på 1,4 mill. NOK/QALY (maks AUP eks. mva.). Dersom legemiddelprisen for ribosiklib er basert på LIS AUP (eks mva) blir merkostnad per vunnet QALY på ca. [REDACTED] NOK/QALY. IKER ved alder 65 år og 66 år er tilnærmet lik.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett: Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter (n=100) med ribosiklib (Kisqali®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 91 millioner NOK i det femte året når legemiddelpris for ribosiklib er basert på maksimal AUP inkl. mva. Tilsvarende budsjettkonsekvenser dersom legemiddelpris for ribosiklib baseres på LIS AUP inkl mva blir ca. [REDACTED] millioner NOK. Dersom man antar at 200 nye pasienter er aktuelle for behandling hvert år, blir budsjettkonsekvensene ca. [REDACTED] millioner NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnad per QALY i SLVs hovedanalyse er ca. 1,4 millioner NOK/QALY (maks AUP eks mva). Denne analysen gjelder bare for postmenopausale pasienter med tilbakefall ved

lokalavansert/metastatisk sykdom. Pasienter med tidlig tilbakefall ved tidlig brystkreft er utelatt. SLV brukte alder 65-66 år ved beregning av APT.

Subgruppen med tidlig tilbakefall skiller seg fra de øvrige pasientene i andrelinjebehandling ved at de har en dårligere prognose, og IKER må ses i lys av at denne gruppen er ekskludert i analysen.

SLV har parallelt med foreliggende metodevurdering også gjort en metodevurdering av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2-avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling (ID2018_090). Ribosiklib og palbociklib sine indikasjoner for behandling i senere linjer er overlappende, men ulike populasjoner inngår i de helseøkonomiske analysene. Til tross for at metodevurderingene ID2019_007 og ID2018_090 viser ulike analyseresultater, mener ikke SLV at det nødvendigvis er grunn til å anta at dette skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

I tillegg til at grupper av pasienter som er aktuelle for behandling i norsk klinisk praksis er utelatt fra den helseøkonomiske analysen slik at metodevurderingen ikke sier noe om kostnadseffektivitet for disse, bidrar forhold ved den modellerte populasjonen også til usikkerhet. Subpopulasjonen som metodevurderingen av ribosiklib baserer seg på består av relativt få pasienter, henholdsvis 99 og 38 pasienter (20,5% og 15,7% av Intention-to-treat (ITT) populasjonen MONALEESA-3). Det er forskjeller i fordelingen av viktige effektmodifiserende pasientkarakteristika mellom behandlingsarmene i den modellerte subgruppen. Dette skyldes at subgruppen ikke var stratifisert, noe som bidrar til usikkerhet rundt størrelsen på relativ effekt. Effektdata for OS er fremdeles umodne i MONALEESA-3, og overlevelse etter progresjon er en viktig driver for resultatene i modellen.

Samlet vurderer SLV at det er knyttet stor usikkerhet til Novartis sin analyse.

Pristilbud

LIS anbud for onkologi

Det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer. I gjeldende anbudskonkurranse er produktene vurdert som faglige likeverdige og rangert mot hverandre. Følgende anbefaling gjelder fram til 31.03.2020.

HR-positiv, HER2-negativ brystkreft med spredning: CDK 4/6-hemmere

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad i LIS AUP	Dosering og admin.form
Førstevalg	Ribosiclib (Kisqali) *	kr. [REDACTED]	600 mg tablett daglig i 21 dager 7 dager pause
Andrevalg	Palbociklib (Ibrance)**	kr. [REDACTED]	150 mg tablett daglig i 21 dager 7 dager pause

I konkurransegrunnlaget for neste års anbudskonkurranse (LIS 2007) er også produktene vurdert som faglig likeverdige.

Pris fra Novartis

Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap til 13-14 QALYs. Med gjeldende anbudspris er ICER beregnet til [REDACTED] NOK/QALY. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Siden ingen CDK 4/6-hemmere har godkjent finansiering til behandling i andrelinje mener Sykehusinnkjøp at det kan sies ja til finansiering av CDK 4/6-hemmere for de nye indikasjonene uten å være i konflikt med eksisterende anbud. [REDACTED]

[REDACTED]

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av SLV og notat fra Sykehusinnkjøp. Legemiddelverket har parallelt med foreliggende metodevurdering også gjort en metodevurdering av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2-avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling (ID2018_090). Ribosiklib og palbociklib sine indikasjoner for behandling i senere linjer er overlappende, men ulike populasjoner inngår i de helseøkonomiske analysene. Til tross for at metodevurderingene ID2019_007 og ID2018_090 viser ulike analyseresultater, mener ikke Legemiddelverket at det nødvendigvis er grunn til å anta at dette skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

Det er tidligere vurdert at ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI kan antas å ha tilsvarende effekt og sikkerhet. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) arrangerer anbud innen onkologi som angir hvilken CDK4/6 hemmer som er førstevalg for disse legemidlene som konkurrerer i samme gruppe i anbudet. CDK4/6 hemmeren abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft ble besluttet innført 23. september 2019, og kan tas i bruk etter 1. november 2019. Bivirkningsprofilen skiller seg noe fra bivirkningsprofilen for de to CDK4/6 hemmerne som er etablert behandling, og abemaciclib ble ikke vurdert som faglig likeverdig med disse.

Fagdirektørene anbefaler i tråd med vurderingen fra SLV, og prisnotat fra Sykehusinnkjøp at sakene om ribosiklib (Kisqali®) og palbociklib (Ibrance®) ses i sammenheng, og at begge legemidlene kan inngå i kommende LIS-anbud.

[REDACTED]

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja

	Metode	Kommentar
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja. Bør vurderes i sammenheng med ID2018_090 Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Ja.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivare tatt 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. Budsjettkonsekvens er ca. [REDACTED] millioner NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva
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?	Oppdatere gjeldende retningslinjer i tråd med beslutningen i Beslutningsforum RHF.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Link til: [notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 4 oktober 2019](#)
4. Lenke til: [rapport metodevurdering fra Statens legemiddelverk](#)

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 09. oktober 2019

Sak til beslutning: ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 09.10.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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_005 og ID2019_007 Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

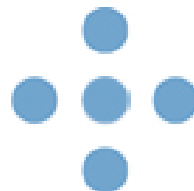
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.12.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	28.01.2019
Kontakt med produsent opprettet	28.01.2019
Dokumentasjon mottatt	03.05.2019
Start metodevurdering	03.05.2019
Fageksperter kontaktet første gang	27.06.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	27.06.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	30.09.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	09.10.2019
Dato mottatt i RHF-ene	09.10.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 21.08.2019, mottatt 23.08.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	04.10.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	147 dager, hvorav 2 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 145 dager.

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



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 105 – 2019 ID 2018_090 Palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin 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 ad. ID2018_090 Palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Palbociklib (Ibrance®)* i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant kan innføres til behandling av voksne pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft som tidligere har fått endokrin behandling. Hos pre – eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra 31. mars 2020, da ny pris gjelder fra denne dato.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_090 *Palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant til
behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har
progrediert etter endokrin behandling, med vedlegg*

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

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

ID2018_090 Palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant kan innføres til behandling av voksne pasienter med HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft som tidligere har fått endokrin behandling. Hos pre – eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist.

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

Legemiddelet skal inngå i anbud og kan tas i bruk fra 31. mars 2020, da ny pris gjelder fra denne dato.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført metodevurdering av legemiddelet palbociklib (Ibrance®) i kombinasjon med fulvestrant i henhold til bestilling *ID2018_090: Revurdering av palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2-avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling*. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer og godkjent preparatomtale. 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 kreftform hos kvinner, og utgjør 22 % av alle krefttilfeller hos kvinner.

Sykdommen karakteriseres ved 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 ca. 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 har stadium 3. 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 over 50 år, men også noen yngre kvinner og noen menn rammes. Gjennomsnittsalderen ved diagnose er 63 år. Ifølge kliniker vil pasienter som behandles med endokrin behandling i henholdsvis første og andre linje være omtrent like gamle i linjene, og kanskje litt eldre i andre linje. I Norge er 87 % av brystkrefttilfellene østrogenreseptor positive (ER+/HR+), 68 % er progesteronreseptor-positive (PR+), og 86 % av pasientene er HER2 negative. I 2018 mottok om lag 600 pasienter CDK4/6 hemmer.

Alvorlighet og prognosetap

SLV har beregnet at HR+/HER2- lokalavansert/metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med fulvestrant monoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17 QALY. Dette prognosetapet er beregnet for en andrelinje populasjon som også inkluderer subgrupper av pasienter med tidlig tilbakefall under/etter adjuvant behandling, samt yngre kvinner med pre- og perimenopausal status.

Pasientgrunnlag i Norge

Det anslås at om lag 100 (-200) nye pasienter er aktuelle for kombinasjonsbehandling med CDK4/6 hemmer i andre linje hvert år i Norge.

Behandling i norsk klinisk praksis

Ved endokrinfølsom metastatisk sykdom, velges primært endokrin behandling fremfor cytostatika. I første linje gis endokrine behandlinger (ET) med aromatasehemmer (AI), fulvestrant eller AI + CDK4/6 hemmer (som palbociklib eller ribosiklib). Flere av disse behandlingene (bl.a. fulvestrant) er også aktuelle i andre linje dersom de ikke er gitt tidligere.

Det er tidligere vurdert at ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI kan antas å ha tilsvarende effekt og sikkerhet. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) arrangerer anbud innen onkologi som angir hvilken CDK4/6 hemmer som er førstevalg for disse legemidlene som konkurrerer i samme gruppe i anbudet.

Kombinasjonen palbociklib + fulvestrant er tatt inn i det nasjonale handlingsprogrammet. Det er erfaring fra bruk i norsk klinisk praksis selv om det ikke foreligger beslutning om innføring fra Beslutningsforum.

Komparator

Fulvestrant monoterapi er komparator i analysen.

Behandling med palbociklib

Indikasjon

Palbociklib er indisert til behandling av HR positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft:

- ✓ I kombinasjon med en aromatasehemmer (AI)
- ✓ I kombinasjon med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling.

Hos pre- eller perimenopausale kvinner skal endokrin behandling kombineres med en LHRH-agonist (agonist for gonadotropinfrigjørende hormon, induserer menopause). Det er kombinasjonen med fulvestrant hos kvinner som tidligere har fått endokrinbehandling som er aktuell for metodevurderingen. Metoden palbociklib i kombinasjon med AI er allerede innført på bakgrunn av metodevurdering.

Virkningsmekanisme

Palbociklib er en sterkt selektiv, reversibel hemmer av de cyklinavhengige kinasene (CDK) 4 og 6. Cyklin D1 og CDK4/6 er nedstrøms for flere signalveier som fører til celleproliferasjon.

Dosering

Den anbefalte dosen er 125 mg palbociklib én gang daglig i 21 påfølgende dager etterfulgt av 7 dager uten behandling. Dette utgjør en komplett syklus på 28 dager. Behandlingen med palbociklib bør fortsette så lenge pasienten har klinisk nytte av behandlingen, eller til det oppstår uakseptabel toksisitet.

Endring i doseringen av palbociklib er anbefalt basert på individuell sikkerhet og toleranse. Enkelte bivirkninger kan håndteres med midlertidige doseavbrudd/doseutsettelse og/eller dosereduksjoner, eller ved permanent seponering i henhold til dosereduksjonsskjemaene som vises i preparatomtalen.

Bivirkninger

Se avsnittet om sikkerhet under, eller preparatomtalen.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det er utarbeidet nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert i 2019. Behandlingsretningslinjer for brystkreft er også beskrevet av Norsk bryst cancer gruppe (NBCG).

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon/ redusere sykdomsutbredelsen, lindre symptomer, og forlenge overlevelsen.

Handlingsprogrammet for avansert og metastatisk brystkreft er inndelt i to hovedområder; endokrin behandling og ikke-hormonell behandling. Denne metodevurderingen gjelder behandling av pasienter som skal ha endokrin behandling, og det er dette som beskrives videre.

Ved potensielt endokrinfølsom lokalavansert/metastatisk sykdom, vil det primært være grunnlag for å velge endokrin behandling fremfor cytostatika. Selv om cytostatika gir en noe høyere responsrate, er det ikke vist noen overlevelsesgevinst ved å benytte dette først. Endokrin behandling gir dessuten mindre bivirkninger. Hos pasienter med rask sykdomsutvikling bør cytostatika velges innledningsvis. Dette gjelder for eksempel pasienter med stor leveraffeksjon og pasienter med dyspne på grunn av lungecarcinomatose hvor sykdomsutviklingen ikke tillater å vente 6-8 uker på endokrin respons.

Det er erfaring med bruk av CDK4/6 hemmer (palbociklib/ribosiklib) i kombinasjon med aromatasehemmer i norsk klinisk praksis. Palbociklib (Ibrance®) ble tatt i bruk på individuell stønad i Norge da legemiddelet fikk markedsføringstillatelse (MT), og denne bruken fortsatte da finansieringen ble overført til helseforetakene 01.05.2017. Både palbociklib og ribociklib (Kisqali®) i kombinasjon med AI er nå metodevurdert og innført i spesialisthelsetjenesten etter beslutning i Beslutningsforum. Disse er vurdert som klinisk likeverdige, og det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer med virkning fra 01.04.2019.

Det nasjonale handlingsprogrammet anbefaler aromatasehemmer + palbociklib/ribosiklib i første linje ved behov for endokrin behandling ved metastaser, men dette er ikke førstevalg dersom det er langt sykdomsfritt intervall mellom adjuvant behandling og metastasesituasjon, lavgradig biologi eller eldre pasienter.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Palbociklib er en CDK4/6 hemmer som benyttes sammen med («add-on» til) endokrin terapi. Dersom palbociklib i kombinasjon med fulvestrant innføres, mener SLV at fulvestrant monoterapi er alternativet som i størst grad vil erstattes i norsk klinisk praksis.

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet er basert på den randomiserte fase III-studien PALOMA-3, som inkluderte kvinner med HR-positiv, HER2-negativ metastatisk eller lokalavansert brystkreft som ikke var egnet for kirurgi eller strålebehandling i kurativt øyemed, uavhengig av menopausal status, og med sykdom som hadde progrediert etter forutgående endokrin behandling i en (neo)adjuvant eller metastatisk situasjon. Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant ble sammenlignet med fulvestrant kombinert med placebo.

SLV vurderer at framlagt effektdokumentasjon er relevant i forhold til norsk klinisk praksis. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) i Intention-to-treat (ITT)-populasjonen i PALOMA-3 var 11,2 (9,5-12,9) mnd. for palbociklib/fulvestrant-armen sammenlignet med 4,6 (3,5-5,6) mnd. for placebo/fulvestrant-armen, denne forskjellen var statistisk signifikant. For totaloverlevelse (OS) var det vist en numerisk bedre median overlevelse på 34,9 (28,8 – 40,0) mnd. i palbociklib-armen sammenlignet med 28,0 (23,6 – 34,6) mnd. i placebo-armen. SLV vurderer denne gevinsten i form av lengre overlevelse som klinisk relevant, og at effekten er godt dokumentert.

Sikkerhet

De mest vanlige bivirkningene for palbociklib i kombinasjon med fulvestrant i PALOMA-3 studien var nøytropeni grad 3 eller 4 (70%, inkludert febril nøytropeni hos 1% av pasientene), anemi grad 3 og 4 (hhv 4% og 2%), trombocytopeni grad 3 eller 4 (3%), infeksjoner (5%), fatigue (3%) og forhøyede nivåer av leverenzymmer (aspartat aminotransferase, 3%). Sikkerheten er godt dokumentert.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene SLV har lagt til grunn i sin analyse er de samme som i basecaseanalysen til Pfizer, bortsett fra følgende:

- Bakgrunns mortalitet for kvinner er lagt inn i analysen
- Like nyttevekter for begge armer pre-progresjon, og like nyttevekter post-progresjon benyttes for pasienter på og av behandling

- PFS (ikke TTD) velges i beregning av behandlingskostnader
- Antar ikke proporsjonal hasard for OS mellom armene
- Antar at svinn og besparelser ved dosereduksjoner av palbociklib utligner hverandre
- Administrasjonskostnader for intramuskulær injeksjon av fulvestrant
- Endret kostnadsanslagene for etterfølgende behandling til å være konsistent med andre pågående metodevurderinger av CDK4/6 hemmere.

Analysen SLV mener er mest sannsynlig gir en ICER på 1,3 mill. NOK/QALY (maks AUP eks. mva.). Dersom legemiddelprisen for palbociklib er basert LIS AUP (eks mva), blir merkostnad per vunnet QALY på ca. ■■■■■ NOK/QALY. Det er gitt et nytt pristilbud som jf. prisnotatet fra LIS betyr at ny ICER er ■■■■■ NOK/QALY.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett: Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter (n=100) med kombinasjonen palbociklib + fulvestrant vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 71 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelpris for palbociklib er basert på maksimal AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Tilsvarende budsjettkonsekvenser dersom legemiddelpris for palbociklib baseres på LIS AUP inkl mva blir ca. ■■■ millioner NOK. Dersom man antar at 200 nye pasienter er aktuelle for behandling hvert år blir budsjettkonsekvensene ca. ■■■ millioner NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva.

Legemiddelverkets vurdering

Kostnad per QALY i SLVs hovedanalyse er ca. 1,3 millioner NOK/QALY (maks AUP eks mva). I tillegg til pasienter med tilbakefall ved lokalavansert/metastatisk sykdom, inkluderer analysen også pasienter med tidlig tilbakefall ved tidlig brystkreft (vel 20 %). Subgruppen med tidlig tilbakefall skiller seg fra de øvrige pasientene i andrelinjebehandling ved at de har en dårligere prognose, og ICER må ses i lys av at denne gruppen er med i analysen.

SLV har parallelt med foreliggende metodevurdering også gjort en metodevurdering av ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2-avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling (ID2018_007). Ribosiklib og palbociklib sine indikasjoner for behandling i senere linjer er overlappende, men ulike populasjoner inngår i de helseøkonomiske analysene. Til tross for at metodevurderingene ID2019_007 og ID2018_090 viser ulike analyseresultater, mener ikke SLV at det nødvendigvis er grunn til å anta at dette skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

SLV vurderer at effektdataene for PFS og OS for palbociklib er relativt modne og robuste, og at dette styrker antagelsene for langtidseffekt utover studieperioden som er gjort i denne metodevurderingen. Siden disse endepunktene er viktige drivere i modellen, bidrar dette til en lavere grad av usikkerhet for ICER estimatet enn for sammenlignbare metodevurderinger. SLV mener også det er en styrke at subpopulasjonen av pasienter med tidlig tilbakefall under adjuvant behandling, samt pre- og perimenopausale kvinner er inkludert.

SLV mener det er knyttet noe usikkerhet rundt hvilken alder som skal benyttes for å beregne prognosetap i denne metodevurderingen. Gjennomsnittlig alder for norske brystkreftpasienter er 63 år, mens median alder i PALOMA-3 var rundt 57 år. SLV mener

at median alder for aktuell populasjon i norsk klinisk praksis trolig ligger et sted mellom disse aldrene, og har valgt å benytte 60 år ved beregning av APT.

Pristilbud

LIS anbud for onkologi

Det foreligger LIS-anbefaling for valg av CDK4/6 hemmer. I gjeldende anbudskonkurranse er produktene vurdert som faglige likeverdige og rangert mot hverandre. Følgende anbefaling gjelder fram til 31.03.2020.

HR-positiv, HER2-negativ brystkreft med spredning: CDK 4/6-hemmere

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad i LIS AUP	Dosering og admin.form
Førstevalg	Ribosiclib (Kisqali) *	kr. [REDACTED]	600 mg tablett daglig i 21 dager 7 dager pause
Andrevalg	Palbociklib (Ibrance)**	kr. [REDACTED]	150 mg tablett daglig i 21 dager 7 dager pause

I konkurransegrunnlaget for neste års anbudskonkurranse (LIS 2007) er produktene fortsatt vurdert som faglig likeverdige.

Pristilbud fra Pfizer

Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap til 17 QALYs. Med gjeldende anbudspris er ICER beregnet til [REDACTED] NOK/QALY. [REDACTED] Sykehusinnkjøp har gjennomført prisforhandlinger med Pfizer. Basert på mottatt pristilbud er ICER [REDACTED] NOK/QALY. [REDACTED]

Dersom den aktuelle indikasjonen besluttes innført, må det tas stilling til fra hvilket tidspunkt indikasjonen kan tas i bruk. [REDACTED]

I gjeldende konkurranse er Kisqali rangert som førstevalg. Pristilbudene er basert på vilkårene i konkurransegrunnlaget, der det blant annet er angitt avtaleperiode. Leverandørene legger denne varigheten til grunn når det gjøres beregninger for en eventuell deltagelse.

Inneværende konkurranse gjelder fram til 31.03.2020. [REDACTED]

I denne vurderingen må hensynet til rask tilgang til nye indikasjoner ses opp mot kravene i anskaffelsesregelverket.

Vurdering fra fagdirektørene

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

Legemiddelverket har parallelt med foreliggende metodevurdering også gjort en metodevurdering av ribosiklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+/HER2- avansert/metastatisk brystkreft etter tidligere endokrin behandling (ID2018_007). Ribosiklib og palbociklib sine indikasjoner for behandling i senere linjer er overlappende, men ulike populasjoner inngår i de helseøkonomiske analysene. Til tross for at metodevurderingene ID2019_007 og ID2018_090 viser ulike analyseresultater, mener ikke Legemiddelverket at det nødvendigvis er grunn til å anta at dette skyldes forskjeller i effekt og sikkerhet mellom legemidlene, men heller modelltekniske forhold og ulikheter mellom pasientpopulasjonene som inngår i modellene.

Det er tidligere vurdert at ribosiklib og palbociklib i kombinasjon med AI kan antas å ha tilsvarende effekt og sikkerhet. Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) arrangerer anbud innen onkologi som angir hvilken CDK4/6 hemmer som er førstevalg for disse legemidlene som konkurrerer i samme gruppe i anbudet.

CDK4/6 hemmeren abemaciclib (Verzenios®) i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptorpositiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft ble besluttet innført 23. september 2019, og kan tas i bruk etter 1. november 2019.

Bivirkningsprofilen skiller seg noe fra bivirkningsprofilen for de to CDK4/6 hemmerne som er etablert behandling, og abemaciclib ble ikke vurdert som faglig likeverdig med disse. Fagdirektørene anbefaler i tråd med vurderingen fra SLV, og prisnotat fra LIS, at vurdering av sakene om ribosiklib (Kisqali®) og palbociklib (Ibrance®) ses i sammenheng, og at begge legemidlene kan inngå i kommende LIS-anbud. Fordi ny pris for palbociklib først kan gjelde fra nytt anbud trer i kraft, kan palbociklib (Ibrance®) ikke tas i bruk før 31. mars 2020.

	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?	Ja. Bør vurderes i sammenheng med ID2019_005 og ID2019_007 Ribosiklib i kombinasjon med aromatasehemmer eller fulvestrant til første- og andrelinjebehandling av HR-positiv, HER2-negativ lokalavansert, metastatisk brystkreft

	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?	Nei. Budsjettkonsekvens er ca. [REDACTED] millioner NOK i år fem basert på LIS AUP inkl mva
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, fra det tidspunktet ny pris kan gjelde.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Oppdatere gjeldende retningslinjer i tråd med beslutningen i Beslutningsforum RHF.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følgebrev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til: [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 4. oktober 2019](#)
4. Lenke til: [rapport hurtig metodevurdering fra Statens Legemiddelverk](#)

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 10. oktober 2019

Sak til beslutning: ID2018_090 Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_090 Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 10.10.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen

Ellen Nilsen

Enhetsleder

Tlf: 997 49 706

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

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 ID2018_090 Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+,HER2-metastatisk brystkreft som har progrediert på endokrin behandling

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

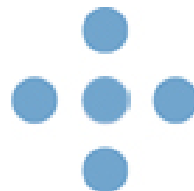
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	29.08.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	22.10.2018
Kontakt med produsent opprettet	22.10.2018
Dokumentasjon mottatt	05.11.2018
Start metodevurdering	05.11.2018
Fageksperter kontaktet første gang	25.02.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	23.01.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	30.09.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	10.10.2019
Dato mottatt i RHF-ene	10.10.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 18.12.2018, mottatt 18.01.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	04.10.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID2018_090 Palbociklib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR+,HER2-metastatisk brystkreft som har progrediert på endokrin behandling

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	329 dager, hvorav 57 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket 272 dager.

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



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 106 – 2019 ID 2017_073 Prosigna test (PAM50 ROR) til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved 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 ad. ID2017_073 Prosigna test (PAM50 ROR) til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Testen *Prosigna test (PAM50 ROR)* til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft kan innføres som del av beslutningsgrunnlaget ved spørsmål om adjuvant behandling til pasienter som er operert for brystkreft av kategori hormon reseptorpositive/human epidermal vekstfaktor reseptor 2-negative uten spredning til lymfeknuter.
2. Bruk av testen kan bidra til mer presis beregning av hvilke pasienter som bør få adjuvant behandling med kjemoterapi, og til at pasienter som har lav risiko for tilbakefall ikke får kjemoterapi med mulige bivirkninger av behandlingen.
3. Bruk av testen bør inngå i kontrollerte studier for å kunne dokumentere testens nytte og kostnadseffektivitet.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2017_073 *Prosigna test (PAM50 ROR) til bruk for beslutninger om
adjuvant behandling ved brystkreft*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

Unntatt offentlighet:

ID 2017_073 Prosigna test (PAM50 ROR) til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at testen *Prosigna test (PAM50 ROR)* til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft kan innføres som del av beslutningsgrunnlaget ved spørsmål om adjuvant behandling til pasienter som er operert for brystkreft av kategori hormon reseptorpositive/human epidermal vekstfaktor reseptor 2-negative uten spredning til lymfeknuter.

Bruk av testen kan bidra til mer presis beregning av hvilke pasienter som bør få adjuvant behandling med kjemoterapi, og til at pasienter som har lav risiko for tilbakefall ikke får kjemoterapi med mulige bivirkninger av behandlingen.

Bruk av testen bør inngå i kontrollerte studier for å kunne dokumentere testens nytte og kostnadseffektivitet.

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 hurtig metodevurdering i henhold til bestilling *ID 2017_073 Prosigna test (PAM50 ROR) til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft*. FHI tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av leverandøren av testen, firmaet Nanostring. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Målsettingen for denne metodevurderingen

Målet med denne metodevurderingen var å undersøke prognostisk nøyaktighet/presisjon, klinisk effekt og kostnadseffektivitet av testen *Prosigna™ Breast Cancer Prognostic Gene Signature Assay* (Prosigna) for pasienter med tidlig brystkreft.

Fra metodevurderingen

Brystkreft er den vanligste kreftform hos kvinner, og utgjør 22% av all nydiagnostisert kreft hos kvinner. Primært affiseres kvinner som er eldre enn 50 år. I 2017 ble 3905 kvinner diagnostisert med brystkreft i Norge. Sammenlignet med personer med samme

alder og kjønn uten brystkreft har pasienter med brystkreft en fem års overlevelsesrate på 90% (relativ overlevelsesrate).

Tidlig brystkreft behandles med kirurgi (mastektomi eller brystbevarende kirurgi). Deretter behandles noen pasienter med hormonterapi, cellegift, eller stråling, eller med en kombinasjon av disse for å hindre spredning av kreftceller etter kirurgisk fjerning av svulsten (adjuvant behandling). Valget av behandling er basert på prognostiske og prediktive parametre, som tumorstørrelse, spredning til lymfeknuter og tumorkarakteristika, inkludert uttrykk av visse reseptorer/biomarkører på kreftcellene. Påvisning av visse tumormarkører uttrykt i tumorcellene er sentrale for å beslutte den beste behandling for pasienten.

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft er tilgjengelig. Det er uklart i hvilken grad disse retningslinjene følges.

Prosigna er en genprofiltest som gjøres på tumormaterialet. Resultater sammenlignes med kjente subtype gensignaturer. Grad av likhet bedømmes, og en proliferasjonsskår mellom 0 og 100 beregnes; risikoen for tilbakefall over 10 år.

Bruk av genprofiltester er omtalt i handlingsprogrammet:

<https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/brystkreft/adjuvant-og-neoadjuvant-systemisk-behandling>:

Genprofiltester (Oncotype Dx/Mammaprint/Prosigna/Endopredict) har nå god dokumentasjon for å gi prognostisk informasjon ut over tradisjonelle histopatologiske analyser om prognose og indikasjon for kjemoterapi innenfor selekterte pasientgrupper. Spesielt er testene nyttige som verktøy for å skille risikoprofil hos pasienter med HR+HER2-svulster, uten axillemetastaser, som har betydning for behandlingsvalg.

Informasjon om prognose er viktig i vurderingen av om en pasient bør anbefales behandling med cellegift. Pasienter med høy risiko for tilbakefall bør få tilbud om cellegift. Pasienter med lav risiko for tilbakefall vil vanligvis ha mindre nytte av cellegift, og faren for bivirkninger kan veie tyngre enn forventet nytte av behandlingen. Vurderingen av faren for tilbakefall baseres i dag på kliniske funn, blant annet tumorstørrelse, spredning til lymfekjertler og tilstedeværelse av visse egenskaper på kreftcellene. I denne metodevurderingen er det vurdert om Prosigna, en genprofiltest, kan bidra til mer nøyaktig prediksjon av risiko for tilbakefall blant kvinner som har gjennomgått kirurgisk behandling for brystkreft.

Formål

Formålet har vært å undersøke den prognostiske nøyaktighet, kliniske effekt og kostnadseffektivitet av Prosigna for pasienter diagnostisert med og operert for brystkreft. I Norge regnes pasienter som er operert for brystkreft av kategori hormon reseptorpositive/human epidermal vekstfaktor reseptor 2-negative uten spredning til lymfeknuter (HR+/HER2-pN0) som aktuelle for Prosigna-testing.

Alvorlighet og prognosetap

Absolutt prognosetap (APT) er beregnet til 12-13 QALY for hele gruppen.

Metode

Litteratursøk og identifisering av relevant litteratur

The National Institute of Health and Care Excellence (NICE) har nylig vurdert Prosigna. Som del av denne vurderingen gjennomførte NICE et systematisk litteratursøk. Utvalget av litteratur som Nanostring hadde inkludert i sin dokumentasjonspakke var i hovedsak basert på litteratursøket NICE hadde gjennomført. Litteratursøket for den helseøkonomiske analysen ble gjennomført i februar 2017, den helseøkonomiske analysen var ferdigstilt i oktober 2017, og NICE kom med sine anbefalinger i desember 2018.

Prognostisk nøyaktighet og klinisk nytte

For å etterprøve den innsendte dokumentasjonen ble det hentet data fra nøkkelpublikasjoner. Resultatene ble vurdert med tanke på risiko for systematiske feilkilder.

Risiko for skjevhet

Vurdering av metodologisk kvalitet ble gjort ved bruk av QUADAS-2 sjekkliste. Sjekklisten brukes primært for å vurdere studier av diagnostiske tester.

Kvalitet på evidensgrunnlaget

Kvaliteten på evidensgrunnlaget ble vurdert ved GRADE-verktøy utviklet av GRADE arbeidsgruppen¹. Evidensgrunnlaget ble for hvert utfall kategorisert innenfor ett av fire nivåer: høy, moderat, lav og svært lav tillit til dokumentasjonen.

Helseøkonomi

Innsendte estimater for Prosignas kostnadseffektivitet sammenlignet med gjeldende praksis for vurdering av prognose i den aktuelle pasientgruppen ble vurdert. I dokumentasjonspakken ble det benyttet en hybridmodell, med beslutningstre kombinert med en Markov-modell. Prosigna-produsenten brukte denne modellen til å beregne kostnadseffektiviteten av Prosigna sammenlignet med gjeldende praksis over en 50 års tidshorisont, for 58 år gamle pasienter. FHI utførte separate analyser der inputdata i den innsendte modellen ble justert i tråd med reviderte forutsetninger. Det ble også utført tre *de novo* scenarioanalyser der ulike andeler av kjemoterapibruk med og uten bruk av Prosigna ble vurdert.

Resultat

For omtale av utvalget av artikler, *se side 20 i metodevurderingen*.

34 artikler var fra Nanostring oppgitt som delvis relevante. Fire studier ble vektlagt som dokumentasjonsgrunnlag for Prosignas prognostiske yteevne. *Se metodevurderingen, side 20-21.*

Analysen

Prosigna klassifiserer kvinnene til å ha lav, middels eller høy risiko for tilbakefall. Resultatene ble analysert i to trinn. Først ble evidensgrunnlaget for å beregne tilbakefallsrisiko for pasienter summert for hver av de tre risikogruppene. Som neste analytiske steg, ble testens prognostiske yteevne vurdert med hensyn til sensitivitet og spesifisitet. Som ledd i dette, ble testresultatene dikotomisert som «positiv» eller «negativ». Valget av cut-off har betydning for testens yteevne. Det er ikke åpenbart om gruppen med middels risiko skulle kategoriseres som «positiv» eller «negativ» - om den skulle kombineres med høy – eller lavrisikogruppen. Sensitivitet og spesifisitet ble

¹ Grading of Recommendations Assessment: GRADE Work-ing Group: Group GW. Available from: <http://www.gradeworkinggroup.org/>.

derfor beregnet for begge kombinasjoner. Data fra tilgjengelige studier ble brukt for å beregne «ROC-kurve» basert på en bivariat modell utviklet av Reitsma og medarbeidere.

Prognostisk nøyaktighet

Det er overbevisende dokumentasjon for at det er sammenheng mellom Prosignas risikoprediksjon og faktisk risiko for tilbakefall av brystkreftsykdom. I gruppen som av Prosigma klassifiseres som lavrisikopasienter, er faren for tilbakefall omkring fire prosent over ti år. For dem som kategoriseres som middels- eller høy risikopasienter, er faren for tilbakefall anslått til henholdsvis 10 prosent og 21 prosent.

Testens egenskaper kan også uttrykkes i form av prognostisk sensitivitet og spesifisitet. Når lav- og middels-risiko gruppene ble slått sammen og regnet som «negativ test», ble sensitiviteten 52 % og spesifisiteten 77 %. Hvis i stedet gruppene med middels og høy risiko ble slått sammen («positiv test»), ble sensitivitet og spesifisitet beregnet til henholdsvis 83 % og 42 %. De presenterte estimatene reflekterer testens egenskaper når testen brukes alene. I praksis kan man forvente at testen ikke vil benyttes alene, men som supplement til andre tilgjengelige metoder for risikostratifisering.

Klinisk nytteverdi

Det ble ikke lagt fram sammenlignende studier der pasienter ble fulgt opp over tid etter å ha blitt vurdert med eller uten bruk av Prosigna. Uten slike sammenlignende studier er det vanskelig å beregne den kliniske nytteverdi av testen. Den prognostiske verdien av å bruke Prosigna som supplement til annen prognostisk informasjon er i noen studier vurdert ved hjelp av multivariate regresjonsmodeller. Slike regresjonsanalyser viser at Prosigna bidrar med prognostisk tilleggsinformasjon som kan være nyttig når man skal ta beslutninger om bruk av kjemoterapi. I hvilken grad tilleggsinformasjonen man får fra Prosigna bidrar til reduksjon i antall tilbakefall eller unødig kjemoterapibruk forblir usikkert.

Helseøkonomi

De innsendte estimater for Prosignas kostnadseffektivitet sammenlignet med gjeldende praksis for vurdering av prognose i den aktuelle pasientgruppen ble vurdert. Tilsvarende ble gjort for en definert undergruppe av pasienter med økt risiko for tilbakefall, «*Luminal B like pT1c-pT2 pN0*» (LumB).

Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratio (ICER) som var basert på den reviderte økonomiske modellen for HR+/HER2-, lymfeknutenegative pasienter, er 897,923 NOK per vunnet QALY i hovedanalysen. Den totale årlige merkostnaden av å implementere Prosigna for hele gruppen i Norge beregnes til 13,5 millioner NOK. For subgruppen LumB-pasienter (38 % av alle lymfeknutenegative pasienter) viste den reviderte økonomiske modell en ICER på 98,188 NOK per vunnet QALY. Det ble også utført en budsjettkonsekvensanalyse for undergruppen pasienter med LumB. Den totale årlige kostnadsbesparelsen ved å implementere Prosigna til denne subgruppen i Norge beregnes til 9,9 millioner NOK.

Diskusjon

Klinisk effekt og sikkerhet

Flere studier viser at Prosigna kan bidra til å predikere hvilke pasienter som har lav, middels eller høy risiko for tilbakefall, men helsegevinsten som følger av denne informasjonen er uvis. Usikkerheten skyldes til dels at det mangler informasjon om hvor godt dagens praksis predikerer nytte av kjemoterapi, men det mangler også informasjon om hvor stor vekt Prosigna vil bli tillagt når det skal tas beslutninger om kjemoterapi. Det må tas høyde for at Prosigna-testen gir et betydelig antall falske

negative prediksjoner. Det innebærer en risiko for at pasienter ikke tilbys kjemoterapi selv om de kunne ha nytte av det.

Data fra regresjonsanalyser tyder på at Prosigna har prognostisk verdi utover de tester og undersøkelser som brukes i dag. Produsenten har ikke lagt resultater fra disse analysene til grunn i sine beregninger av testens nytteverdi, og FHI har heller ikke klart å bruke disse tallene til å anslå forventet gevinst av å innføre Prosigna i klinisk praksis.

NICE gjennomgikk flere genekspresjonspaneltester, inkludert Prosigna. For lymfeknutenegative pasienter fant de at alle testene ga prognostisk informasjon i tillegg til de mest vanlig brukte kliniskpatologiske faktorer, og klinisk behandlingsskår og Nottingham prognostiske indeks. De gjorde ingen vurdering av testenes yteevne i form av sensitivitet og spesifisitet, eller klinisk effekt i form av utfall for pasientene. Litteraturen produsenten har vedlagt er for det meste basert på denne rapporten.

Helseøkonomi

Modellens inputdata mangler empiriske data på bruken av kjemoterapi i Norge. I produsentens modell er andelene av kjemoterapibruk etter Prosigna-testing basert på vurderingene til 11 britiske onkologier. Andelen kjemoterapibruk ved dagens praksis (ingen test) ble antatt å være lik på tvers av de ulike risikogruppene – en tvilsom antakelse. I FHIs analyser ble det brukt beskrivende data fra en norsk studie for å anslå hvilken behandling de ville fått (kjemoterapi eller ikke) dersom dagens norske kliniske retningslinjer var blitt fulgt. FHI mener at disse dataene gir mer pålitelige estimater enn dataene som ble brukt i den innsendte analysen.

FHI er også usikre på nytteverdien av «*risikoprofileringskunnskap til pasienter*», en nytteverdi antatt av produsenten. FHI vurderer ikke en preferanse om å få vite sitt testresultat som «helsemessig», og anser derfor denne parameteren som irrelevant i denne sammenhengen.

Den økonomiske modellen som Nanostring har benyttet inkorporerer ikke sensitivitet og spesifisitet. FHI er usikre på hvilken innvirkning dette har for beregningene av kostnadseffektivitet. Om FHI skulle ha utarbeidet en helseøkonomisk modell for en prognostisk test som Prosigna, ville man sannsynligvis ha valgt en annen tilnærming, og inkludert testens prognostiske sensitivitet og spesifisitet i modellen.

Konklusjon fra Folkehelseinstituttet

Det er sannsynligvis nær sammenheng mellom Prosignas risikoprediksjon og faktisk risiko for tilbakefall av brystkreftsykdom. Det er usikkert om Prosigna bidrar med prognostisk informasjon som lar seg omsette til bedre kliniske resultater i form av lavere tilbakefallsrater og samtidig reduksjon i bruk av kjemoterapi.

Det kan ikke trekkes konklusjoner om kost-nytte-forholdet for Prosigna ettersom det verken foreligger gode sammenlignende data for kjemoterapibruk eller kliniske resultater for pasienter som er, eller ikke er, vurdert ved bruk av testen.

Faglig innspill

Det er mottatt innspill fra fagmiljø innen onkologi og patologi ved Oslo universitetssykehus HF (OUS) til denne metodevurderingsrapporten og konklusjonene i den- se vedlegg. Det vises der til oppdatert informasjon/nye studier. Det vises til studier for norske forhold, og til dagens praksis for vurdering av behov for adjuvant behandling.

Dagens beslutning om anbefaling av adjuvant behandling er basert på tumorstørrelse, histologisk grad og biomarkøren Ki67, en proliferasjonsmarkør.

Det er meget vel dokumentert at klassifiseringen av histologisk grad (tre nivå: 1-2-3), varierer ganske tydelig mellom landets laboratorier, og det samme har vært vist med Ki67 (Jfr Årsrapporter fra Brystkreftregisteret 2015-2017). Dette er en kjent utfordring internasjonalt som ikke bare skyldes ulikheter innen laboratorierutiner men også mellom observatørene da begge parametere avgjøres av lege som vurderer trekk/farginger av vev/celler i mikroskopet som til tross for retningslinjer vil ha subjektive elementer. Dette betyr at det kan fryktes at det er en variabilitet i bruk av kjemoterapi i Norge som følge av dette. Når det gjelder Ki67 finnes det heller ikke en cut-off som er validert i forhold til klinisk bruk i adjuvant behandlingsbeslutning. Av den grunn, og som følge av variabiliteten, har ikke ASCO guidelines anbefalt bruk av Ki67. Likevel er denne i bruk i mange land i Europa, inkludert Norge (til nå i mangel av noe bedre). Et sentralt spørsmål er om Ki67 som alternativ kan identifisere pasienter som tilhører undergrupper av brystkreft tilsvarende Prosigna på en sikker måte? Dette synes ikke å være tilfelle. Flere har rapportert på dette, blant annet en norsk studie (Ohnstad et al (BCR 2017)). I tillegg refereres her en studie fra Spania som viser at selv om det er en sammenheng mellom Ki67 og Luminal A og B eller ROR score (dvs Prosigna tesresultatet), er denne ikke informativ nok (Fernandez-Martinez et al. Oncotarget 2017):

Verken histologisk grad eller Ki67 har på langt nær så god dokumentasjon som genprofilerings tester knyttet til adjuvant behandlingsbeslutning. Videre utkonkurrerer Prosigna begge i prognostiske multivariatanalyser.

Anbefalinger om bruk av Prosigna i andre land

Bruk av Prosigna test er inkludert i de fleste internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av brystkreft. Av de som har betydning for Norge er spesielt St.Gallen konsensus (Curigliano et al., Ann Oncol. 2017 28(8): 1700), ESMO og ASCO guidelines (Andre et al., JCO 2019; 37(22): 1956). Anbefaling om bruk av genprofilerings tester som Prosigna har vært inkludert i Handlingsprogrammet for Brystkreft i Norge siden 2017. I Danmark har bruk av Prosigna test vært anbefalt og del av diagnostisk rutine siste 2-3 år. Det er nevnt i rapporten at Sverige ikke har innført metoden. Det kan nå opplyses om at Gøteborg og Stockholsregionene har godkjent bruk av Prosigna, og er i oppstartsfasen med å etablere diagnostikken (Barbro Linderholm, personlig kommunikasjon). Videre har NICE (UK) gjennomgått bruk av genprofilerings tester (multiparametertester) og publiserte i desember 2018 at Prosigna test var godkjent for bruk i adjuvant behandlingsbeslutning på følgende måte:

1 Recommendations

1.1 EndoPredict (EPclin score), Oncotype DX Breast Recurrence Score and Prosigna are recommended as options for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with oestrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and lymph node (LN)-negative (including micrometastatic disease; see [section 5.4](#)) early breast cancer, only if:

- they have an intermediate risk of distant recurrence using a validated tool such as [PREDICT](#) or the Nottingham Prognostic Index
- information provided by the test would help them choose, with their clinician, whether or not to have adjuvant chemotherapy taking into account their preference
- the companies provide the tests to the NHS with the discounts agreed in the access proposals and
- clinicians and companies make timely, complete and linkable record-level test data available to the National Cancer Registration and Analysis Service as described in the data collection arrangements agreed with NICE (see [section 5.29](#)).

Siste St. Gallen konsensus fra 2019 har forsterket anbefalingen om bruk av genprofiltester ved HR+HER2- brystkreft, dersom tilgjengelig. Det refereres følgende:

...fra St Gallen consensus

- **The Panel strongly endorsed the value of genomic assays for determining whether to recommend chemotherapy in T1/T2 N0 tumors, T3 N0 tumors, and TxN1 (1 to 3 positive LN).**
- Genomic signature testing is not always accessible. In situations where multigene signature assays are not available, clinicians integrate traditional pathology (T size, grade, ER/PR, proliferation) to assign ER-positive, node-negative tumors to low- or high-risk, and largely on that basis, recommend adjuvant chemotherapy or not. Prospective studies have shown that such approaches can identify low risk groups with a favorable prognosis in the absence of chemotherapy [26, 31].
Given robust validation from prospective, randomized trials, panelists preferred using genomic signatures for basing the critical yes/no chemotherapy decision. However, the St. Gallen Consensus Panel has acknowledged in the past [1] that such pathology approaches are reasonable when tumor stage and pathological features suggest low risk, and when genomic testing is not readily accessible.

Innspillet fra fagmiljøet ved OUS beskriver at det i dag er en uholdbar situasjon hvor behandlingsvalg skjer på grunnlag av dagens for usikre tester (Ki67 og histologisk grad). Det er stor variasjon mellom laboratoriene i Norge. Det pågår en norsk studie (EMIT) med støtte fra KLINBEFORSK: Molekylær diagnostikk ved tidlig brystkreft uten lymfeknutespredning.

I studien undersøkes svulsten i brystet med flere metoder. Målet er å kunne gi en mer «skreddersydd»/treffsikker behandling enn det som har vært mulig frem til i dag. Denne nye svulstanalysen (molekylær profil-analyse; Prosigna) kan være med å optimalisere behandlingen til et stort antall brystkreftpasienter i Norge i den hensikt å redusere bivirkninger og unødvendig kostbar behandling.

Målet med prosjektet er å undersøke effekter av den nye testen (Prosigna) på behandlingstiltak, bivirkninger/seneffekter, livskvalitet, sykemeldingsgrad, helseøkonomi, og overlevelse. Supplerende detaljerte molekylære analyser av brystsvulstene kan føre til ytterligere forbedret klassifisering av brystkreftpasienter i fremtiden.

Det er gjennomført en pilotstudie for denne studien (EMIT1-pilot): Der registreres beslutning om adjuvant kjemoterapibehandling før (pre-test) og etter (post-test) bruk av Prosigna-testen. Det er gjort en analyse av de første 81 pasientene som var inkludert i denne studien. Resultatene viste at bruk av Prosigna test endret behandlingsbeslutningen fra «kjemoterapi» (pre-test) til «ikke kjemoterapi» (post-test) hos 27% av pasientene, mens testen endret behandlingsbeslutningen fra «ikke kjemoterapi» (pre-test) til «kjemoterapi» (post-test) hos 6%. Total ble behandlingsbeslutningen endret hos 33% av pasientene.

Det nasjonale EMIT prosjektet i Norge er designet for å gi endelige svar på testens verdi for hele HR+/HER2- N0 gruppen i form av kost-nytte analyser, inkludert helseøkonomiske forhold, livskvalitet og seneffekter. I tillegg vil man få svar på om noen av de eksisterende standard biomarkører kan fases ut og om det er undergrupper av pasienter som ikke trenger test.

Samlet kan inntil 1500 pasienter være aktuelle for testing hvert år i Norge. Basert på funnene i pilotstudien kan en innføring av denne testen føre til reduksjon i bruk av adjuvant kjemoterapi (for inntil 500 pasienter hvert år).

Ut fra data som ligger til grunn i rapporten er det ikke mulig å gjøre en pålitelig kost-nyttevurdering ved en innføring av Prosigna testen. Hensikten med å innføre testen er å gi kjemoterapi på mer korrekt grunnlag, slik at man reduserer unødvendig overbehandling og bedre sikres mot underbehandling uten at dette påvirker tilbakefallsraten.

Knyttet til dette vil det også være andre kostnad/nytte faktorer som er sentrale, slik som hospitaliseringsutgifter, sykemeldinger, uførhet, og ikke-dødelige seneffekter forårsaket av kjemoterapi. Selv om det ikke har vært del av oppdraget til FHI, er det viktig å bemerke at slike utgifter ikke er tatt hensyn til i rapporten. Et eksempel er utgifter i forbindelse med sykemelding knyttet til kjemoterapibehandlingen.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført ved Folkehelseinstituttet og et innspill til metodevurderingsrapporten fra fagmiljø ved Oslo universitetssykehus HF. Brystkreft er alvorlig. Absolutt prognosetap for denne gruppen er beregnet til 12-13 QALY. Adjuvant behandling kan utsette/hindre tilbakefall av sykdom. Det er viktig at de som har økt risiko for tilbakefall får adjuvant behandling, og at de som ikke skal ha behandling ikke får en behandling som medfører risiko for bivirkninger. Det er system for å vurdere risiko for tilbakefall før adjuvant behandling anbefales. Dette er beskrevet i de nasjonale

retningslinjene. Genprofiltesten Prosigna er vurdert som «stand alone», men må ses som et delverktøy. Resultatene av testen må vurderes sammen med risiko vurdert ved andre parametre. Data fra regresjonsanalyser tyder på at resultater fra analyser ved Prosigna har prognostisk verdi utover tester og undersøkelser som brukes i dag. Det er sannsynligvis nær sammenheng mellom risikoprediksjon ved bruk av Prosigna og faktisk risiko for tilbakefall av brystkreftsykdom.

Bruk av testen kan bidra til mer presis beregning av hvilke pasienter som bør få adjuvant behandling med kjemoterapi, og at pasienter som har lav risiko for tilbakefall ikke får kjemoterapi med mulige bivirkninger av behandlingen.

Det er usikkert om Prosigna bidrar med prognostisk informasjon som lar seg omsette til bedre kliniske resultater i form av lavere tilbakefallsrater og samtidig reduksjon i bruk av kjemoterapi. Det kan ikke trekkes konklusjoner om kost – nytte-forholdet for Prosigna, ettersom det verken er gode sammenlignende data for kjemoterapibruk eller kliniske resultater for pasienter som er, eller ikke er, vurdert med bruk av testen.

Fagdirektørene anbefaler at testen *Prosigna test (PAM50 ROR)* til bruk for beslutninger om adjuvant behandling ved brystkreft kan innføres som del av beslutningsgrunnlaget ved spørsmål om adjuvant behandling til pasienter som er operert for brystkreft av kategori hormon reseptorpositive/human epidermal vekstfaktor reseptor 2-negative uten spredning til lymfeknuter. Bruk av testen kan bidra til mer presis beregning av hvilke pasienter som bør få adjuvant behandling med kjemoterapi, og til at pasienter som har lav risiko for tilbakefall ikke får kjemoterapi med mulige bivirkninger av behandlingen. Bruk av testen bør inngå i kontrollerte studier for å kunne dokumentere testens nytte og kostnadseffektivitet.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Det er ikke redegjort for organisatoriske konsekvenser.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Delvis
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?	
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)?	Ikke avklart
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Ja
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. Brev fra Oslo universitetssykehus, datert 22.06.2019
4. Lenke til metodevurdering: [rapport fra Folkehelseinstituttet](#)

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 16. august 2019

Sak til beslutning: ID2017_073 Prosigna Gene Signature to Assess Expected Benefit from Chemotherapy in Breast Cancer

Herved oversendes en sak til beslutning: Prosigna Gene Signature to Assess Expected Benefit from Chemotherapy in Breast Cancer (ID2017_073)».

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har 14.08.2019 klarert at rapporten med 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](http://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

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	25.06.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	25.09.2017
Kontakt med produsent opprettet	22.11.2017
Dokumentasjon mottatt	16.07.2018
Start metodevurdering	13.08.2018
Fageksperter kontaktet første gang	Januar – mars 2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	Mai-juni 2019
Dato for rapport ferdigstilt	28.06.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	14.08.2019
Dato mottatt i RHF-ene	16.08.2019
Dato for supplerende opplysninger	Mottatt innspill fra OUS 23.08.2019
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.

Jan Frich
Helse Sør-Øst RHF

Foretaksledelsen

Vår ref.:
18/13557
Oppgis ved all henvendelse

Deres ref.:

Saksbeh.:

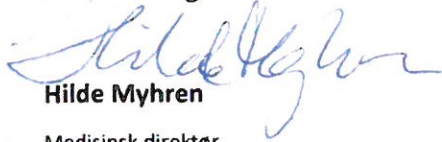
Dato:
22.06.2019

Metodevurdering av Prosigna test ved brystkreft – Innspill til rapport

Vi viser til tilsendt rapport og vedlagt tilbakemelding fra OUS. Notatet er utformet av våre sentrale fagpersoner innen området i onkologi og patologi. Notatet har vært gjennomgått i arbeidsutvalget for Kreftstyret og som stiller seg bak innspillet. Som det framgår anbefaler vi innføring av Prosigna test for aktuelle gruppe av pasienter med hormonfølsom brystkreft. Testen vil være aktuell for en stor pasientgruppe (inntil 1500) pasienter og vil endre cellegiftbehandling for ca 1/3 der endringen for de langt fleste vil innebære at vi ikke vil anbefale cellegiftbehandling i tillegg til hormonbehandling.

Viktige momenter i tillegg til at vi vil unngå overbehandling, er at dagens tester som styrer behandlingsvalg er usikre og som også viser stor variasjon i resultat mellom laboratorier i Norge. Et neste moment er at utover de direkte behandlingskostnadene, vil den vesentlig kortere behandlingsfasen for ca 1/3 av pasientene medføre en betydelig kostnadsbesparelse for samfunnet i form av kortere sykemeldingsperiode samlet sett (se for øvrig for mer detaljer i notatet). I tillegg vil vi gjennom den pågående KLINBEFORSK støttede EMIT studien få ytterligere dokumentasjon for testens verdi i form av kost-nytte, livskvalitet og seneffekt-analyser. Vår anbefaling er derfor at Prosigna testen innføres i spesialisthelsetjenesten

Med vennlig hilsen



Hilde Myhren

Medisinsk direktør
Stab Medisin og helsefag

Sigbjørn Smeland

Klinikkleder Kreftklinikken

Innspill til Single Technology Assessment: Prosigna Gene Signature to Assess Expected Benefit from Chemotherapy in Breast Cancer. Assessment of manufacturer's submission (Norwegian Institute for Public Health (NIPH), June 2019).

Utarbeidet av Hege O Ohnstad, Hege Giercksky Russnes og Bjørn Naume

Sammendrag

Innføring av Prosignatest for å velge ut hvilke hormonreseptor-positive/HER2-negative/lymfeknute-negative brystkreftpasienter som bør motta adjuvant kjemoterapi (tilleggsbehandling med cellegift) vil fjerne den uholdbare situasjon vi har i dag hvor behandlingsvalg skjer på grunnlag av dagens for usikre tester (Ki67 og histologisk grad), som også viser stor variasjon i resultat mellom laboratorier i Norge. Dagens tester som ikke gir tilleggsinformasjon, bør fases ut.

Nye studier av genprofiltestene viser at Prosignatest vil gi et sikrere og mer presist grunnlag for å vurdere bruk av kjemoterapi med meget liten risiko for underbehandling. Det er nå dokumentert at lavere risikoprofil ved genprofileringstest gir minimal nytteeffekt av kjemoterapi. Prosigna ga sterkest prognostisk verdi i en studie som sammenlignet seks ulike genprofiltester. Resultatene gir et sterkt signal om at ved bruk av Prosignatest kan vi forvente reduksjon i unødvendig bivirkningsfull overbehandling og bedre sikring mot underbehandling uten at dette påvirker tilbakefallsrisikoen negativt. Innledende norske data fra 2019 viser at Prosigna test kan endre kjemoterapibeslutningen hos 1/3 av de testede pasientene. Samlet vil inntil cirka 1500 pasienter være aktuelle for testing årlig i Norge.

Bruk av Prosignatest er anbefalt i de fleste internasjonale retningslinjer (ASCO, ESMO, St.Gallen) og er innført nasjonalt i Danmark og i Storbritannia (NICE, visse forutsetninger). I Sverige er metoden under etablering i Stockholm- og Gøteborgregionene.

Selv om evidensgrunnlaget i mangel av kontrollerte studier kan være uegnet for kost/nytte-analyser, vil reduksjonen i bruk av adjuvant kjemoterapi for et stort antall pasienter (inntil 500 pr år) uten å øke risiko for tilbakefall, - spare bivirkninger og behandlingskostnader og sannsynligvis ha gunstig effekt på framtidig livskvalitet og arbeidsevne på gruppenivå.

Valg av Prosigna test er ytterligere begrunnet i den KLINBEFORSK-støttede EMIT-studien som er designet for å gi ytterligere dokumentasjon for testens verdi i form av kost-nytte, livskvalitet og seneffekt-analyser.

Vi anbefaler at testen innføres i Norge for den aktuelle undergruppen av brystkreft pasienter med hormonfølsom brystkreft.

Rapporten omhandler bruk av Prosigna test, ved hormonreseptor positiv HER2 negativ brystkreft uten spredning til lymfeknuter (HR+HER2-pN0), basert på dokumentasjonen som ble sendt inn av produsent og tilleggsdata innhentet fra Norge. Formålet oppgis til å omhandle "...den prognostiske nøyaktigheten, kliniske effekten, samt kostnadseffektiviteten av Prosigna...".

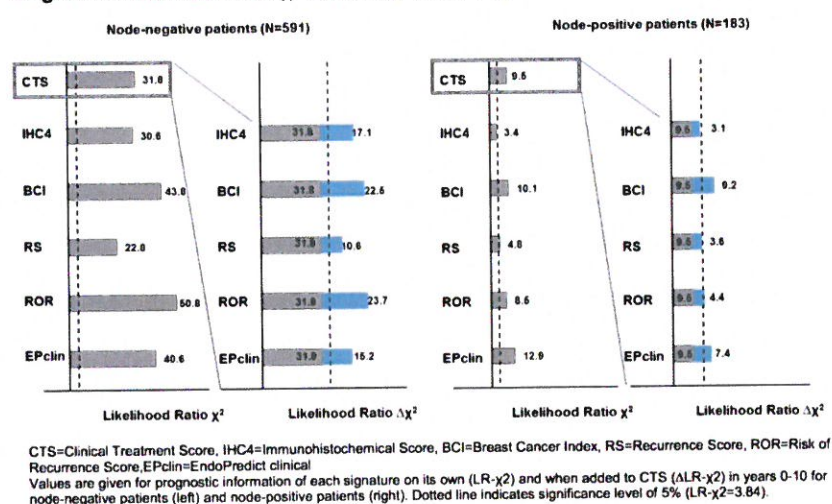
Rapporten konkluderer med følgende: «Det er sannsynligvis nær sammenheng mellom Prosignas risikoprediksjon og faktisk risiko for tilbakefall av brystkreftsykdom. Det er usikkert om Prosigna bidrar med prognostisk informasjon som lar seg omsette til bedre kliniske resultater i form av lavere tilbakefallsrater og samtidig reduksjon i bruk av kjemoterapi. Vi kan ikke trekke konklusjoner om kost-nytte-forholdet for Prosigna ettersom vi verken har gode sammenliknende data for kjemoterapibruk eller kliniske resultater for pasienter som har, eller ikke har, blitt vurdert med bruk av testen.»

Vedrørende konklusjonene:

1. Det er sannsynligvis nær sammenheng mellom Prosignas risikoprediksjon og faktisk risiko for tilbakefall av brystkreftsykdom.

Rapporten uttaler at testen gir prognostisk informasjon ut over hva standard utredning og diagnostikk kan gi. Dette er i tråd med internasjonale gjennomganger. Dette understrekes tydelig i en ny publisasjon som sammenligner 6 forskjellige prognostiske signaturer (Sestak et al. JAMA Oncol 2018). Sestak et al viser tilleggsnyttene ut over standard kliniske parametre/histopatologi (CTS score) ved å benytte genprofiltester, og Prosigna (som refereres som ROR i figuren under) er en av de som gir sterkest prognostisk verdi. I tillegg gir testen informasjon om sene tilbakefall (etter 5 år), som kan ha klinisk betydning for om en bør legge opp til 10 års endokrin behandling i forhold til 5 år. Dette er resultater som ikke er referert til i NIPH rapporten.

eFigure 2. Likelihood Ratio χ^2 Values for Years 0-10



Dersom ikke genprofiltester kan benyttes i Norge, vil basis for beslutninger om bruk av kjemoterapi være primært i form av tumorstørrelse, histologisk grad, og biomarkøren Ki67 (proliferasjonsmarkør). Verken histologisk grad eller Ki67 har på langt nær så god dokumentasjon som genprofileringstester knyttet til adjuvant behandlingsbeslutning. Videre utkonkurrerer Prosigna begge i prognostiske multivariatanalyser.

Det er meget vel dokumentert at klassifiseringen av histologisk grad (tre nivå: 1-2-3), varierer ganske tydelig mellom landets laboratorier, og det samme har vært vist med Ki67 (Jfr Årsrapporter fra Brystkreftregisteret 2015-2017). Dette er en kjent utfordring internasjonalt som ikke bare skyldes ulikheter innen laboratorierutiner men også mellom observatørene da begge parametere avgjøres av lege som vurderer trekk/farginger av vev/celler i mikroskopet som til tross for retningslinjer vil ha subjektive elementer. Dette betyr at det kan fryktes at det er en variabilitet i bruk av kjemoterapi i Norge som følge av dette. Når det gjelder Ki67 finnes det heller ikke en cut-off som er validert i forhold til klinisk bruk i adjuvant behandlingsbeslutning. Av den grunn, og som følge av variabiliteten, har ikke ASCO guidelines anbefalt bruk av Ki67. Likevel er denne i bruk i mange land i Europa, inkludert Norge (til nå i mangel av noe bedre). Et sentralt spørsmål er om Ki67 som alternativ kan identifisere pasienter som tilhører undergrupper av brystkreft tilsvarende Prosigna på en sikker måte? Dette synes ikke å være tilfelle. Flere har rapportert på dette, blant annet en norsk studie (Ohnstad et al (BCR 2017)). I tillegg refereres her en studie fra Spania som viser at selv om det er en sammenheng mellom Ki67 og Luminal A og B eller ROR score (dvs Prosigna tesresultatet), er denne ikke informativ nok (Fernandez-Martinez et al. Oncotarget 2017):

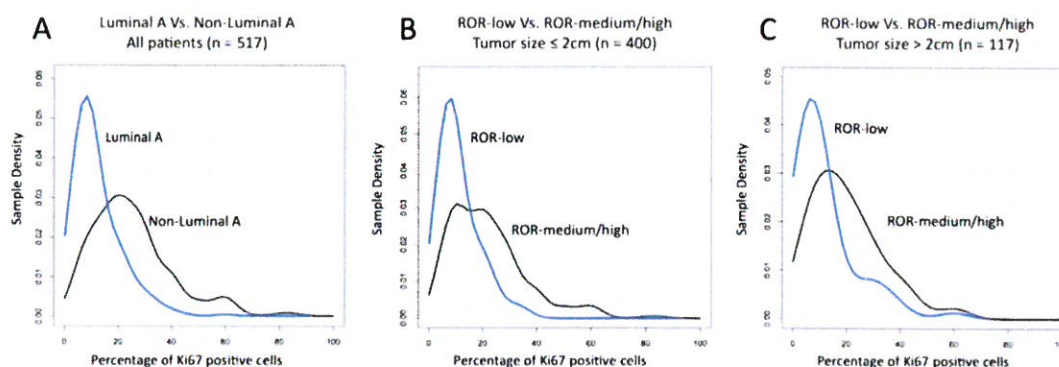


Figure 2: Density of the intrinsic subtypes and ROR-groups based on Ki67-positive cells. (A) Density plot in Luminal A and non-Luminal A tumors within all patients; **(B)** Density plot of the 3 ROR-groups within tumor sizes ≤ 2 cm; **(C)** Density plot of the 3 ROR-groups within tumor sizes > 2 cm.

Bruk av Prosigna test er inkludert i de fleste internasjonale retningslinjer for diagnostikk og behandling av brystkreft. Av de som har betydning for Norge er spesielt St.Gallen konsensus (Curigliano et al., Ann Oncol. 2017 28(8): 1700), ESMO og ASCO guidelines (Andre et al., JCO 2019; 37(22): 1956). Anbefaling om bruk av genprofilerings tester som Prosigna har vært inkludert i Handlingsprogrammet for Brystkreft i Norge siden 2017. I Danmark har bruk av Prosigna test vært anbefalt og del av diagnostisk rutine siste 2-3 år. Det er nevnt i rapporten at Sverige ikke har innført metoden. Det kan nå opplyses om at Gøteborg og Stockholsregionene har godkjent bruk av Prosigna, og er i oppstartsfasen med å etablere diagnostikken (Barbro Linderholm, personlig kommunikasjon). Videre har NICE (UK) gjennomgått bruk av genprofilerings tester (multiparametertester) og publiserte i desember 2018 at Prosigna test var godkjent for bruk i adjuvant behandlingsbeslutning på følgende måte:

1 Recommendations

- 1.1 EndoPredict (EPclin score), Oncotype DX Breast Recurrence Score and Prosigna are recommended as options for guiding adjuvant chemotherapy decisions for people with oestrogen receptor (ER)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative and lymph node (LN)-negative (including micrometastatic disease; see [section 5.4](#)) early breast cancer, only if:
- they have an intermediate risk of distant recurrence using a validated tool such as [PREDICT](#) or the Nottingham Prognostic Index
 - information provided by the test would help them choose, with their clinician, whether or not to have adjuvant chemotherapy taking into account their preference
 - the companies provide the tests to the NHS with the discounts agreed in the access proposals and
 - clinicians and companies make timely, complete and linkable record-level test data available to the National Cancer Registration and Analysis Service as described in the data collection arrangements agreed with NICE (see [section 5.29](#)).

Siste St. Gallen konsensus fra 2019 har forsterket anbefalingen om bruk av genprofiltester ved HR+HER2- brystkreft, dersom tilgjengelig. Det refereres følgende:

...fra St Gallen consensus

- **The Panel strongly endorsed the value of genomic assays for determining whether to recommend chemotherapy in T1/T2 N0 tumors, T3 N0 tumors, and TxN1 (1 to 3 positive LN).**
- Genomic signature testing is not always accessible. In situations where multigene signature assays are not available, clinicians integrate traditional pathology (T size, grade, ER/PR, proliferation) to assign ER-positive, node-negative tumors to low- or high-risk, and largely on that basis, recommend adjuvant chemotherapy or not. Prospective studies have shown that such approaches can identify low risk groups with a favorable prognosis in the absence of chemotherapy [26, 31].
Given robust validation from prospective, randomized trials, panelists preferred using genomic signatures for basing the critical yes/no chemotherapy decision. However, the St. Gallen Consensus Panel has acknowledged in the past [1] that such pathology approaches are reasonable when tumor stage and pathological features suggest low risk, and when genomic testing is not readily accessible.

2. *Det er usikkert om Prosigna bidrar med prognostisk informasjon som lar seg omsette til bedre kliniske resultater i form av lavere tilbakefallsrater og samtidig reduksjon i bruk av kjemoterapi.*

Når det nevnes at det er usikkert om Prosigna risikoprediksjon vil kunne omsettes i bedre kliniske resultater i form av lavere tilbakefallsrater og samtidig redusert bruk av kjemoterapi er det viktig å bemerke at innføring av testen primært ikke har til hensikt å gi lavere tilbakefallsrater, men å gi

kjemoterapi på mer korrekt grunnlag slik at man reduserer unødvendig overbehandling og bedre sikres mot underbehandling, uten at dette påvirker tilbakefallsrisikoen. De data som til nå er publisert knyttet til genprofilerings tester viser varierende grad av redusert bruk av kjemoterapi, noe som gjenspeiler at grunnlaget for å benytte kjemoterapi kan variere mellom forskjellige land eller institusjoner og er også avhengig av hvilke pasienter som er inkludert i studiene. Men TailorX og Mindact studien viser at pasienter som vanligvis ville blitt tilbudt kjemoterapi kan trygt behandles uten kjemoterapi ved en genprofiltest svarende til lav/midlere risiko (Sparano et al., NEJM 2018; Cardoso et al., NEJM 2016). Det bemerkes i rapporten at det ikke finnes norske data til å klargjøre endring i klinisk praksis som følge av bruk av Prosigna testen, ut over den publiserte estimerte reduksjon i kjemoterapi bruk som fremkommer i et retrospektivt materiale (Ohnstad et al., BCR 2017; ca 30% reduksjon). Men i pilotstudien av EMIT1, som venter på Beslutningsforum sin vurdering av Prosigna test før den blir åpnet landsdekkende, registreres både pre-test behandlingsbeslutning og post-test behandlingsbeslutning hos pasientene. Vi har gjort en innledende analyse av de første 81 pasienter som er inkludert i denne studien. Resultatene viser at bruk av Prosigna test endret behandlingsbeslutningen fra «kjemoterapi» (pre-test) til «ikke kjemoterapi» (post-test) hos 27% av pasientene, mens testen endret behandlingsbeslutningen fra «ikke kjemoterapi» (pre-test) til «kjemoterapi» (post-test) hos 6%. Totalt ble behandlingsbeslutningen endret hos 33% av pasientene.

«EMIT1-pilot» - oversikt over de første 81 pasientene som ble inkludert (OUS(SØK/VV)

- Pretest behandlingsbeslutning (enten vurdert som sikker eller usikker) sammenlignet med post-test behandlingsbeslutning

	Antall undersøkt	Deeskalert behandling (- kjemo)	Uendret behandling	Eskalert behandling (+ kjemo)
OUS	39	9	28	2
SØK	30	8	21	1
VV	12	5	5	2
Totalt	81	22 (27%)	54 (67%)	5 (6%)

Ytterligere forhold knyttet til kiniske resultater.

Rapporten fra NIPH inkluderer analyse av Prosigna testens spesifisitet og sensitivitet for prediksjon av tilbakefall, og NIPH mener at dette gir informasjon om testens verdi. Selv om dette gir informasjon, betviles at dette er vesentlig i den sammenhengen testen er ment å skulle benyttes. Da standard klassifikasjon av pasienter uten bruk av Prosigna test medfører betydelig grad av usikkerhet i forhold til om pasienter skal defineres som høy risiko eller lav risiko, måtte i så fall Prosigna testen sammenholdes med resultater for standard klassifikasjon basert på histologisk grad og Ki67. Dette er ikke inkludert i rapporten. I etterkant er dette forsøkt analysert i Oslo1 studien, hvor følgende fremkommer:

Sammenligning av høy risiko (indikasjon for kjemoterapi i dag) og lav risiko (ikke indikasjon for kjemoterapi i dag) ved standard histopatologi (IHC) med Prosigna risikoprofil i forhold til observert utvikling av fjernmetastase i Oslo1 studien for *HR+HER2- pT1c-2pN0 pasienter som ikke fikk kjemoterapi (n=146)*

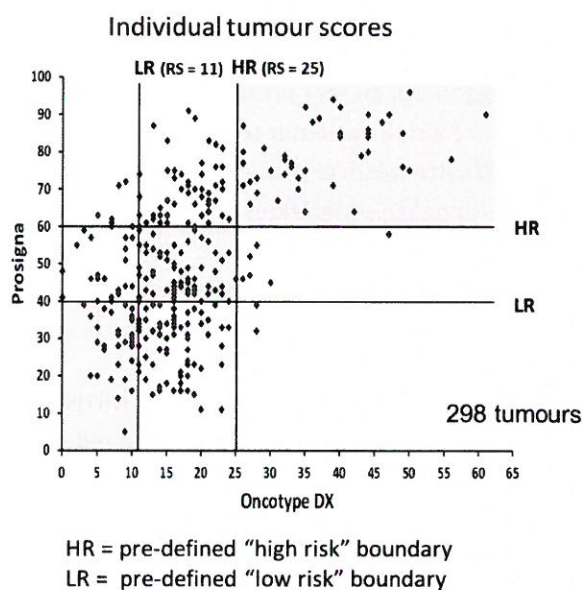
	High risk		Low risk	
	Prosigna	Standard IHC	Prosigna	Standard IHC
Påvist metastaser	14/34 (41.2%)	12/59 (20.3%)	4/112 (3.6%)	6/87 (6.9%)
	Andel sanne positive øker ved bruk av Prosigna		Falske negative er numerisk lavere ved bruk av Prosigna	
Ingen metastaser	20/34 (58.8%)	47/59 (79.7%)	108/112 (96.4%)	81/87 (93.1%)
	Falske positive reduseres ved bruk av Prosigna		Sanne negative øker ved bruk av Prosigna	

Utvelgelse av pasienter til standard utvelgelse av kjemo basert på NBCGs retningslinjer (2019) i Oslo1 studien som ikke mottok kjemoterapi. Inkluderer HR+HER2-pN0 pasienter med tumorstørrelse pT1c-pT2 og hvor alle som enten fikk utført Ki67 er inkludert (Ki67 ble ikke utført på alle) eller der det ikke er utført Ki67 – inkludert de med Grad 1 eller grad 3 tumor (grad 2 pasientene uten Ki67 er ekskludert da de ikke kan klassifiseres nærmere i hht retningslinjene uten Ki67 analyse). I tillegg er inkludert noen få pasienter som er rubrisert som pT1 uten nærmere spesifisering, men kun de som hadde grad 2 eller grad 3. Prosigna risikoprofil lav = low/intermediate ROR score; Prosigna risikoprofil høy = high ROR score

Rapporten understreker i tillegg i sammendragets diskusjonsdel at «*Prosigna gir et betydelig antall falske negative prediksjoner, noe som innebærer en risiko for at pasienter ikke tilbys kjemoterapi selv om de kunne hatt nytte av dette*». Dette er ikke korrekt. Slik resultatene viser fra de mest relevante studiene for norske forhold (DBCG studien og Oslo1 studien), er risiko for metastaser etter 7-10 år kun 4-6% for pasienter med lav/midlere Prosigna ROR score (som er den store majoritet av ER+/HER2- brystkreft pasientene). En slik lav risiko for tilbakefall tilsier minimal nytte av kjemoterapi. Dette er det viktige for å vurdere klinisk nytteverdi, ikke sensitivitet og spesifisitetsanalysen, slik den formuleres i rapporten. Målet er at flest mulig pasienter som ikke er i risiko for tilbakefall defineres inn i en lav risikogruppe som følge av test (det vil si høye sanne negative). Vi oppfatter at dette er den viktige konsekvensen ved bruk av testen, og at antall falske negative prediksjoner således er lavt. Og i henhold til det som er presentert over, øker ikke antall falske negative ved bruk av testen i forhold til eksisterende praksis.

Når det gjelder risiko for underbruk av kjemoterapi i den falske negative gruppen etter innføring av Prosigna test, bestrides dette. Rapporten legger til grunn at det er den samme relative effekt av kjemoterapi i alle undergrupper uavhengig av testresultat. Det har kommet resultater som klart viser at genprofiltester også har betydning for effekt av kjemoterapi, dvs ikke bare som prognostisk test (TailorX studien: Sparano et al, NEJM 2018). Studien viste at det var minimal effekt av kjemoterapi ved lav/midlere recurrence score (OncotypeDx test RS < 25). Dette taler for at dersom man identifiserer lavere risikogrupper ved hjelp av genprofiltest, vil dette gi en meget lav risiko for at pasienten ikke mottar «nødvendig kjemoterapi» (dvs meget lav risiko for underbruk/underbehandling). Det er en utfordring at kliniske studier har benyttet ulike multigen tester, og et viktig spørsmål er om man kan overføre dette resultatet mellom de forskjellige gentestene. Selv om det så langt mangler direkte bevis, er det utført sammenligning av resultater med Oncotype Dx og Prosigna (og flere andre analyser) i flere sammenhenger, hvor Prosigna test gir et prognostisk sikrere resultat enn Oncotype Dx, samt at Prosigna gir betydelig tilleggsinformasjon ut over standard kliniske parametre//histopatologi (se over, resultater fra Sestak et al; JAMA 2018). I tillegg er det absolutte resultatet av OncotypeDx og Prosigna test på individuelle svulster

sammenlignet i OPTIMA prelim studien (Bartlett et al., J Natl Cancer Inst. 2016; 108(9)), hvor følgende fremkommer:



Resultatene viser at svært mange av pasientene som er kategorisert som Oncotype Dx high risk (RS>25) klassifiseres som high risk med Prosigna. Ut i fra tidligere retrospektive-prospektive studier med Oncotype Dx er det funnet sikker nytte av kjemoterapi innefor pasientgruppen med Oncotype Dx RS>30 (Paik et al, N Engl J Med 351:2817,2004; Paik et al, JCO 24:3726, 2006). Oncotype Dx RS>30 er inkludert i ASCO guidelines som cut-off for sikker anbefaling om bruk av kjemoterapi (Andre et al., JCO 2019; 37(22): 1956). I tillegg har en eksplorativ analyse også vist nytte hos pasienter med Oncotype Dx recurrence score mellom 25-30 (Geyer et al., NPJ Breast Cancer 4:1-6, 2018) og ASCO åpner for å benytte kjemoterapi også for denne gruppen. Dersom en sammenligner Oncotype Dx RS>30 med Prosigna resultatet vil alle unntatt en pasient identifiseres som Prosigna high risk (se figuren over). Flere pasienter som er kategorisert som lav/midlere risiko med Oncotype Dx (<25) klassifiseres som high risk med Prosigna, i tråd med at Prosigna gir sterkere prognostisk utsagnskraft enn Oncotype Dx. Disse resultatene taler for at høy score med Prosigna inkluderer de aller fleste pasienter som har høy score med Oncotype Dx og som drar nytte av kjemoterapi.

Motsatt ser man at nesten alle pasienter som er lav/midlere risiko med Prosigna har lav/midlere Oncotype Dx score (ingen/lite nytte av kjemoterapi i henhold til TailorX studien). Dette underbygger at pasienter som selekteres til «ikke kjemoterapi» basert på Prosigna, også vil tilhøre en Oncotype Dx risikoscore som ikke tilsier nytte av kjemoterapi. Derfor oppfattes ikke rapportens uttalelse om at «falske negative innebærer en risiko for at pasienter ikke tilbys kjemoterapi selv om de kunne hatt nytte av dette», å være korrekt. Samtidig vil en ved å benytte test kunne redusere muligheten for underbehandling da noen pasienter med lavere risikoprofil ut fra standard vurdering (eller usikker lav) uten Prosignatest likevel rubriseres som høyrisiko med testen (se tabell over). Dette betyr ikke at vi i dag vet at de drar nytte av kjemoterapi, men det sikrer at behandlingen er mest mulig trygg (i forhold til underbehandling). Resultatene nevnt over som taler for at kjemoterapi ikke har samme nytte for alle risikogrupper (dvs minimal effekt hos pasienter med lav/midlere genprofilrisiko) vil også ha positiv innvirkning på en kost-nytte betraktning.

3. *Vi kan ikke trekke konklusjoner om kost-nytte-forholdet for Prosigna ettersom vi verken har gode sammenliknende data for kjemoterapibruk eller kliniske resultater for pasienter som har, eller ikke har, blitt vurdert med bruk av testen.*

Det er forståelig at det er vanskelig å gjøre pålitelig kost-nytte vurdering ut fra de data som ligger til grunn for rapporten. Men i tillegg til å gi en mer presis diagnostikk (prognosevurdering) vil testens største nytteverdi være å redusere antall pasienter som får kjemoterapi unødvendig. Knyttet til dette vil det også være andre kostnad/nytte faktorer som er sentrale, slik som som hospitaliseringsutgifter, sykemeldinger, uførhet, og ikke-dødelige seneffekter forårsaket av kjemoterapi. Selv om det ikke har vært del av oppdraget til NIPH, så er det viktig å bemerke at slike utgifter ikke er tatt hensyn til i rapporten. Et eksempel er utgifter i forbindelse med sykemelding knyttet til kjemoterapibehandlingen. Orienterende analyse knyttet til dette er følgende:

- Hvis en regner ut i fra ca 1500 pasienter med pN0 HR+HER2- status som kan være aktuelle for Prosigna test i Norge, og en antar at en reduserer kjemoterapi bruken med 10-15% (forsiktig estimat), hvor sykemelding estimert 6 mnd (pga kjemoterapi) er aktuelt for 50% av pasientene (i følge Cancer in Norway er cirka 40% over 65 år) med gjennomsnittslønn 40.000 NOK/mnd, hvor det regnes at samfunnet får tilbake 30% (skatt), dvs netto utgift 28.000 NOK/mnd, vil besparelsen i sykemeldingsutgifter kunne estimeres til $0.1-0.15 \times 1500 \times 6 \times 28.000 \text{ NOK} = 25.200.000-37.800.000 \text{ NOK}$. Dette beløpet er større enn kostnaden ved å teste hele pasientgruppen.

Det nasjonale EMIT prosjektet i Norge er designet for å gi endelige svar på testens verdi for hele ER+/HER2- NO gruppen i form av kost-nytte analyser inkludert helseøkonomiske forhold, livskvalitet og seneffekter. I tillegg vil vi få svar på om vi kan fase ut noen av de eksisterende standard biomarkører og om det er undergrupper av pasienter som ikke trenger test. Prosjektets videre fremdrift avhenger av at Prosigna testen godkjennes for bruk.

Andre kommentarer:

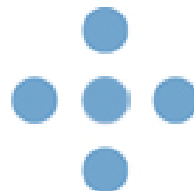
Et viktig moment som ikke er diskutert i rapporten er at alternativet til genprofileringstest er videre diagnostikk på uendret måte. Denne gir betydelig grad av usikkerhet, slik som beskrevet over. Kort oppsummert, standard praksis (og utfordringene) i Norge for vurdering av kjemoterapi for pN0 pasienter er følgende:

- Tumorstørrelse:
 - Er inkludert i alle anbefalinger som en faktor av betydning for anbefaling om kjemoterapi
- Histologisk grad og Ki67:
 - Interlaboratorie og inter-observatør variabilitet
 - Sikker cut-off for Ki67 finnes ikke
 - Ikke «level 1» bevis til bruk for vurdering av kjemoterapi
 - Bli utkonkurrert av genprofiltester ved vurdering av prognostisk informasjon i multivariatanalyser

Uten Prosigna test (eller tilsvarende) er det to alternative muligheter fra klinisk side for å nå en beslutning om behandling med kjemoterapi:

1. Den "sikre" måten (unngå underbehandling): Gi alle pasienter eller mange fler pasienter kjemoterapi - ved å gi til alle/de fleste med grad 2 i tillegg til grad 3 (uavhengig av Ki67). Man glipper da enkelte i grad 1 som likevel er kandidat til kjemoterapi samt at man løser ikke problemet med at det er inter-laboratorievariabilitet. Gir stor grad av overbehandling.
2. Den "usikre" måten (redusere overbehandling): Benytte Ki67 som vurderingsgrunnlag i tillegg til grad og anatomisk stadium til å gi kjemoterapi. Dette er dagens praksis, som gir usikkerhet i om vi faktisk identifiserer pasientene vi bør eller ikke bør gi kjemoterapi (spesielt i den store gruppen av pasienter som har Ki67 i midlere område). Erfaringen fra EMIT1 prosjektet så langt taler for at dette er en reell bekymring. Vi har i dag usikkerhet i beslutningspraksis fordi vi ikke ønsker å gi kjemoterapi til alle.

Siste St Gallen konsensus dokument understreker at da nytteeffekt av kjemoterapi for mange er moderat, er det svært viktig å presentere og diskutere risikoestimer og fordeler (nytteeffekter) og ulemper (bivirkninger) ved bruk av kjemoterapi for den enkelte pasient som ledd i en pasientinvolvert og individualisert behandlingspraksis. Dette kan ikke gjøres på en tilfredsstillende måte uten et robust prognostisk analyseverktøy som Prosigna er et eksempel på, som følge av at det er betydelig usikkerhet knyttet til standardanalysene for mange av våre pasienter i dag.



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 107 – 2019 ID 2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) til behandling av Wilsons sykdom hos pasienter i alder fem år eller eldre som ikke tåler behandling med D-penicillamin

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) til behandling av Wilsons sykdom hos pasienter i alder fem år eller eldre som ikke tåler behandling med D-penicillamin til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) kan innføres til behandling av Wilsons sykdom hos pasienter som er fem år og eldre og ikke tåler behandling med D-penicillamin.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. desember 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Besøksadresse
Wesselsveg 75
7502 Stjørdal

Postadresse
Postboks 464
7501 Stjørdal

Telefon: 74 83 99 00
Telefaks: 74 83 99 01
postmottak@helse-midt.no
Org.nr. 983 658 776

Vedlegg: Notat ID 2018_086 *Trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) til behandling av Wilsons sykdom hos pasienter i alder fem år eller eldre som ikke tåler behandling med D-penicillamin*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

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

ID 2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) til behandling av Wilsons sykdom hos pasienter i alder fem år eller eldre som ikke tåler behandling med D-penicillamin

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) kan innføres til behandling av Wilsons sykdom hos pasienter som er fem år og eldre og ikke tåler behandling med D-penicillamin.

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

Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. desember 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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 har gjort en hurtig metodevurdering av trientin tetrahydroklorid (Cuprior) i henhold til bestilling *ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom*. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av firma Oecon og godkjent preparatomtale. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

Wilsons sykdom er en autosomal recessiv arvelig sykdom (begge foreldrene til pasienten må være bærere av det defekte genet). Wilsons sykdom fører til en defekt i kroppens kobbermetabolisme. Akkumulering av kobber vil etter hvert føre til kliniske manifestasjoner av sykdommen. Leveren er det første organet som opplever skade. Det er stor variasjon i hvordan og hvor raskt sykdommen utvikler seg. Ubehandlet vil pasienter utvikle kronisk hepatitt og etter hvert cirrhose (skrumplever), akutt leversvikt, nevrologiske dysfunksjoner og tidlig død.

Norsk legemiddelhåndbok angir en prevalens på cirka 5 per million innbyggere. Wilsonsdisease.org angir en prevalens på 1 per 30 000 på verdensbasis. De fleste pasientene får diagnosen når de er mellom 5 – 35 år, men det er stor variasjon. Kun en undergruppe av pasientene som ikke tolererer dagens standardbehandling (penicillamin) vil være aktuelle for behandling med trientin. Oceana estimerer at det er om lag 11 pasienter i året som forventes behandlet med trientin. Tall fra Helfo viser at 14 unike brukere fikk behandling på individuell stønad i 2017.

Alvorlighet og prognosetap

Ubehandlet er Wilsons sykdom dødelig, og må derfor anses som meget alvorlig. Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-effekt analyse. Oceana har i dette tilfellet bare levert inn dokumentasjon på effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevant komparator. SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Behandling av Wilsons sykdom

Behandling med trientin tetrahydroklorid - Indikasjon

Cuprior er indisert til behandling av Wilsons sykdom hos voksne, ungdom og barn ≥ 5 år som ikke tåler behandling med D-penicillamin.

Virkningsmekanisme

Trientin er et kobberkelaterende stoff hvis primære virkningsmekanisme er å eliminere absorbert kobber fra kroppen ved å danne et stabilt kompleks som deretter elimineres ved urinutskillelse. Trientin kan også kelatere kobber i intestinaltraktus og dermed hemme kobberabsorpsjon.

Dosering

Den anbefalte dosen er mellom 450 mg og 975 mg (3 til 6 ½ filmdrasjerte tabletter) daglig, fordelt på 2 til 4 doser. Dosen skal tilpasses etter pasientens kliniske respons.

Bivirkninger

Den vanligst rapporterte bivirkningen av trientin er kvalme. Alvorlig jernmangelanemi og alvorlig kolitt kan oppstå under behandling.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Før trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) fikk markedsføringstillatelse (MT), var det ingen legemidler med MT med indikasjon for Wilsons sykdom. Standardbehandling i norsk klinisk praksis er penicillamin, via godkjenningsfritak. Penicillamin danner komplekser med divalente kationer som kobber, sink, kvikksølv og lignende, og øker utskillelsen av disse. Pasienter som ikke tolererer penicillamin, kan være aktuelle for behandling med trientin dihydroklorid (hittil via godkjenningsfritak). Sink reduserer opptak av kobber. I tillegg til legemiddelbehandling bør pasientene også settes på en diett med lavt innhold av kobber.

Trientin tetrahydroklorid er ment å erstatte trientin dihydroklorid hos pasienter som ikke tolererer penicillamin. Dette er også reflektert i indikasjonsordlyden til trientin tetrahydroklorid.

Komparator

Basert på avsnittene over mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er trientin dihydroklorid. SLV godtar normalt ikke uregistrerte legemidler som komparator. I denne konkrete saken er det samme aktive virkestoff i intervensjon og komparator. Det er også etablert praksis å behandle med trientin dihydroklorid hos pasienter som ikke tolererer penicillamin. Trientin dihydroklorid har vært brukt til behandling av Wilsons sykdom i over 30 år.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Markedsføringstillatelsen (MT) var hovedsakelig basert på TRIUMPH-studien, i tillegg til bibliografiske data. Oecona har gjennomført et litteratursøk for å identifisere studier som kan belyse relativ effekt mot trientin dihydroklorid. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er sparsomt dokumentert. Fra MT-prosessen er det identifisert én studie som kan belyse relativ effekt, Lariboisière-studien. Omtalen av studiene er basert på søknaden og EPAR1. *For oversikt over relevante, innsendte studier, se side 9-10 i metodevurderingen.*

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

SLV mener den foreliggende dokumentasjonspakken fra Oecona ikke er tilstrekkelig robust til å utføre en sammenligning av relativ effekt og sikkerhet mellom trientin tetrahydroklorid og trientin dihydroklorid. Det er imidlertid andre forhold som taler for at relativ effekt og sikkerhet er sammenlignbar mellom preparatene. Som følge av at intervensjon og komparator består av samme aktive virkestoff, bare i to forskjellige saltformer, anses dokumentasjon allikevel som god nok til å konkludere med at begge formuleringene av trientin har sammenlignbar effekt og sikkerhet. Intervensjonen kan sannsynligvis doseres i lavere mengder, men det nøyaktige doseforholdet med hensyn på bioekvivalens er ikke vist i kliniske studier. I klinikken ivaretas denne usikkerheten ved individuell dosetilpasning og tett oppfølging av den enkelte pasient.

Det er for tiden flere MT-søknader med virkestoffet trientin under utredning. Disse kan også i framtiden bidra til oppdatert kunnskap om relativ effekt og sikkerhet. Det konkluderes med at begge saltene av trientin har en klinisk relevant og sammenlignbar effekt.

Helseøkonomi

Kostnader

Som følge av begrenset dokumentasjon, er det ikke mulig å gjøre en helseøkonomisk analyse i denne metodevurderingen. Prioriteringskriteriene er derfor ikke vurdert. I kapittel tre i metodevurderingen presenteres en oppsummering av behandlingskostnader for trientin tetrahydroklorid (intervensjon) og trientin dihydroklorid (komparator). Kostnadseffektiviteten er ikke kjent for verken intervensjon eller komparator.

Dagens standardbehandling, trientin dihydroklorid, er et uregistrert legemiddel, og det finnes derfor ingen norsk preparatomtale. Trientin tetrahydroklorid er et rimeligere alternativ, selv om man antar samme dosering (i mg). Det er mest sannsynlig at trientin tetrahydroklorid vil doseres i lavere mengder, jf. preparatomtalen, men det nøyaktige doseforholdet er usikkert.

For 2018 viser tall fra Reseptregisteret at legemiddelkostnadene for trientin dihydroklorid utgjorde om lag 38,5 millioner kroner, fordelt på 14 pasienter. Dette tilsvarer om lag 2,8 millioner kroner per pasient.

Oppsummering fra Legemiddelverket

Wilsons sykdom er en alvorlig sykdom som uten behandling medfører tidlig død. Klinisk effekt og sikkerhet mellom trientin tetrahydroklorid og trientin dihydroklorid antas å være sammenlignbare. Flere MT-søknader for trientin er under utredning, og vil kunne gi oppdatert kunnskap om relativ effekt og sikkerhet mellom de ulike formuleringene.

Trientin tetrahydroklorid er med dagens maksimal AUP, rimeligere enn dagens uregistrerte alternativ. I 2018 utgjorde legemiddelkostnadene for trientin dihydroklorid om lag 38,5 millioner kroner totalt. Kostnadseffektiviteten er ikke kjent. SLV har ikke vurdert budsjettvirkninger. Prioriteringskriteriene er ikke vurdert i denne metodevurderingen.

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp (fra notatet av 28. juni 2019)

Sykehusinnkjøp HF har gjennomført prisforhandlinger med leverandøren GMP Orphan. Legemiddelverket vedtok ny maksimalpris for Cuprior 27.05.2019. Fremforhandlet pris av Sykehusinnkjøp på Cuprior 20.06.2019 er:

Pakning	MAKS-AIP	LIS-AIP	LIS-AUP
Cuprior tablett 150mg, 72 stk	36 600		

Med gjeldende pristilbud er årskostnaden for Cuprior - NOK avhengig av anbefalt dosering oppgitt i SPC (3 – 6,5 tabletter daglig).

SLV vurderte at Cuprior var kostnadsbesparende allerede ved maksimalpris. Med den fremforhandlede prisen på Cuprior fremstår Cuprior enda mer kostnadsbesparende sammenlignet med den etablerte bruken av uregistrert legemiddel. Finansiering av trientin dihydroklorid ble overført til RHF med virkning fra 1. februar 2019, men behandlingen er ikke metodevurdert.

Cuprior vil trolig erstatte Trientin dihydroklorid Univar på det norske markedet, både fordi det ikke lenger er grunnlag til å benytte et legemiddel uten markedsføringstillatelse, men også fordi legemiddelkostnadene er lavere. Trientin dihydroklorid (Cufence) fikk norsk MT i juli 2019, men markedsføres foreløpig ikke.

I møte i Bestillerforum 26. august 2019 (sak 129-19) ble Sykehusinnkjøp HF bedt om å lage et oppdatert notat med informasjon om behandling med ulike trientinsalt ved Wilsons sykdom, oversikt over leverandører av trientin, og muligheten for å lage et anbud, se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 1. oktober 2019. Tabell 1 nedenfor (fra notatet) er en oversikt over aktuelle og potensielle legemidler til behandling av Wilsons sykdom. Trientintetrahydroklorid (Cuprior®) markedsføres nå, og Trientindihydroklorid (Cufense ®) har fått MT.

Tabell 1: Oversikt over aktuelle og potensielle legemidler

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Virkestoff	MT-Nummer/Reg-nummer	MT-status/Reg-status	Innehaver
Cufence	Kapsel, hard	200 mg	Trientin(dihydroklorid)	EU/1/19/1365/001	Har MT	Univar B.V
Cuprior	Tablett	150 mg	Trientin(tetrahydroklorid)	EU/1/17/1199/001	Markedsført	gmp-orphan SA
Syprine	Kapsel	250 mg	Trientin(dihydroklorid)		Uten MT	
Trientine dihydrochloride univar	Kapsel	300 mg	Trientin(dihydroklorid)		Uten MT	

Oppsummering fra Sykehusinnkjøp (fra notatet av 1. oktober 2019)

Cuprior til behandling av Wilsons sykdom kan videreføres og innføres i spesialisthelsetjenesten på bakgrunn av at prisen er lavere enn prisen for uregistrert alternativ som anses som etablert bruk i dag.

Det er ventet flere leverandører av legemidler med trientin til behandling av Wilsons sykdom, men det er usikkert når de vil være tilgjengelige i Norge. Sykehusinnkjøp HF vurderer per i dag at det er ingenting som tilsier at legemidlene ikke er faglig likeverdige. Sykehusinnkjøp har startet dialog med RHF-klinikere og er i gang med arbeidet med å vurdere om legemidlene kan rangeres i en åpen anbudskonkurranse.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket, og to notater fra Sykehusinnkjøp HF. Wilsons sykdom er en alvorlig sykdom, som uten behandling medfører tidlig død. I mer enn 30 år har trientin dihydroklorid vært brukt til behandling av Wilsons sykdom for pasienter som ikke tåler behandling med D-penicillamin. Trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) er det første trientinpreparatet som har markedsføringstillatelse, og er ment å erstatte trientin dihydroklorid hos pasienter som ikke tolererer penicillamin. Bruk av Cuprior er vurdert å være kostnadsbesparende sammenlignet med den etablerte bruken av uregistrert legemiddel. Fagdirektørene anbefaler at trientin tetrahydroklorid (Cuprior®) kan innføres til behandling av pasienter med Wilsons sykdom som er fem år eller eldre og ikke har effekt av behandling med D-penicillamin.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja

	Metode	Kommentar
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. [REDACTED]
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. Lenke til: [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 28. juni 2019](#)
4. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 1. oktober 2019
5. Lenke til rapport: [hurtig metodevurdering fra Statens legemiddelverk](#)

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 28. august 2019

Sak til beslutning: ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_086 Trientin tetrahydroklorid (Cuprior) til behandling av Wilsons sykdom.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen og prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene har i møtet i Bestillerforum RHF den 26.08.2019 klarert at rapporten med 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 og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	16.08.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	24.09.2018
Kontakt med produsent opprettet	24.09.2018
Dokumentasjon mottatt	19.12.2018
Start metodevurdering	19.12.2018
Fageksperter kontaktet første gang	
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	25.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	21.05.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	
Dato mottatt i RHF-ene	
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 06.02.2019, mottatt 04.03.2019
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	28.06.2019 og 01.10.2019
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	153 dager, hvorav 26 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 127 dager.
---	--

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

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
Dato: 1. oktober 2019
 Unntatt offentligheten, ihht. Forvaltningsloven § 13 1. ledd.

Trientin tetra- og dihydroklorid til behandling av Wilsons sykdom

Det vises til 129-19, ID2018_086 og ID2018_106. Bestillerforum RHF, sak 129-19, behandlet ID2018_086 i møte 26.8.2019 og bad om informasjon om behandling med ulike trientinsalt ved Wilsons sykdom i dag og på sikt fremover.

Behandlingsalternativer ved behandling med trientin.

Trientin er et kobberselektivt chelaterende legemiddel som forsterker systemisk eliminasjon av divalent kobber ved å danne et stabilt kompleks som utskilles lett av nyrene. Dagens behandling består av trientin i saltformen dihydroklorid fra to leverandører, i tabellen under markert som «Uten MT». Legemidlene har ikke MT i Norge, må forskrives på såkalt godkjenningfritak og har ikke fastsatte maksimalpriser. Søknaden om å forskrive legemiddel uten MT må inneholde en medisinsk begrunnelse for hvorfor man har behov for et produkt som ikke er markedsført. Når trientin-legemidler med MT blir markedsført blir adgangen til å forskrive legemidler uten MT begrenset.

Tabell 1: Oversikt over aktuelle og potensielle legemidler

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Virkestoff	MT-Nummer/Reg-nummer	MT-status/Reg-status	Innehaver
Cufence	Kapsel, hard	200 mg	Trientin(dihydroklorid)	EU/1/19/1365/001	Har MT	Univar B.V
Cuprior	Tablett	150 mg	Trientin(tetrahydroklorid)	EU/1/17/1199/001	Markedsført	gmp-orphan SA
Syprine	Kapsel	250 mg	Trientin(dihydroklorid)		Uten MT	
						
Trientine dihydrochloride univar	Kapsel	300 mg	Trientin(dihydroklorid)		Uten MT	

Cuprior (ID2019_086) har MT og fastsatt maksimalpris og kan derfor tas i bruk nokså umiddelbart dersom Beslutningsforum innfører legemidlet til behandling av Wilsons sykdom. Cuprior inneholder saltformen tetrahydroklorid.

Cufence (ID2018_106) fikk MT 25.7.2019, men har foreløpig ikke maksimalpris. Det er bestilt metodevurdering. Sykehusinnkjøp HF har hatt dialog med leverandør  uten at vi har klart å få bekreftet mer konkret informasjon. Cufence inneholder saltformen dihydroklorid.



Vurdering av faglig likeverdighet

Anbefalte doser av trientin-legemidler uttrykkes i mg trientinbase (dvs. ikke i mg trientinhydrokloridsalt). Preparatomtalen for Cuprior og Cufence har informasjon (punkt 4.4) om bytte mellom trientinformuleringer, det anbefales å utvise forsiktighet, siden det finnes ulike trientinsalter som kan ha ulikt trientininnhold (base) og ulik biotilgjengelighet. Dosejustering kan være nødvendig.

Legemiddelverket mener, i metodevurdering ID2018_086, at klinisk effekt og sikkerhet mellom Cuprior (trientin tetrahydroklorid) og trientin dihydroklorid antas å være sammenlignbare.

TRIUMPH er en biotilgjengelighetsstudie mellom tetrahydroklorid- og dihydrokloridsaltene av trientin. Studien viste at trientin tetrahydroklorid absorberes raskere og mer fullstendig enn trientin dihydroklorid. Det viser seg at det er formuleringen (tabletter versus kapsler) som er avgjørende for opptaket, og ikke forskjellen i saltformene (di- versus tetrahydroklorid). EMA konkluderte med at studien var tilstrekkelig for å vise en høyere absorpsjon og systemisk eksponering av trientin tetrahydroklorid versus trientin dihydroklorid (gitt i samme dose trientin base). Imidlertid er ikke studien tilstrekkelig for å vise en korreksjonsfaktor på 0.64 med hensyn på doseanbefalinger ved bytte av trientin-preparater. Siden dosen skal titreres og tilpasses den enkelte pasient, mente EMA at dokumentasjonen allikevel var nok til å kunne gi MT.

Lariboisière-studien var en åpen, retrospektiv, langtids kohorte-spørreundersøkelse, basert på klinisk erfaring fra ett behandlingssenter i Paris. Pasientene ble behandlet med trientin dihydroklorid og/eller trientin tetrahydroklorid, riktignok med andre styrker/formuleringer enn Cuprior og Cufence. Studien viste at det tilsynelatende var sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom formuleringene. På grunn av svakheter ved studien, var det imidlertid ikke grunnlag for å trekke noen sikre konklusjoner.

Legemiddelverket mener dokumentasjonen i metodevurderingen er god nok til å konkludere med at begge formuleringene av trientin har sammenlignbar effekt og sikkerhet. Cuprior tabletter kan sannsynligvis doseres i lavere mengder enn trientin kapsler, men det nøyaktige doseforholdet med hensyn på bioekvivalens er ikke vist i kliniske studier. I klinikken ivaretas denne usikkerheten ved individuell dosetilpasning og oppfølging av den enkelte pasient. Legemiddelverket konkluderer med at begge saltene av trientin har en klinisk relevant og sammenlignbar effekt. Leverandøren har pekt på at Cufence, i motsetning til Cuprior, skal oppbevares kjølig. Det er imidlertid flere eksempler på at legemidler med ulike oppbevaringsbetingelser er vurdert å være likeverdige (og byttbare i apotek).

Oppsummering

Cuprior til behandling av Wilsons sykdom kan videreføres og innføres i spesialisthelsetjenesten på bakgrunn av at prisen er lavere enn prisen for uregistrert alternativ som anses som etablert bruk i dag.

Det er ventet flere leverandører av legemidler med trientin til behandling av Wilsons sykdom, men det er usikkert når de vil være tilgjengelige i Norge. Sykehusinnkjøp HF vurderer per i dag at det er ingenting som tilsier at legemidlene ikke er faglig likeverdige. Sykehusinnkjøp har startet dialog med

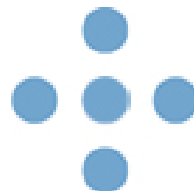


RHF-klinikere og er i gang med arbeidet med å vurdere om legemidlene kan rangeres i en åpen anbudskonkurranse.

Mvh

Asbjørn Mack
Fagsjef

Anne Marthe Ringerud
Rådgiver



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 108 – 2019 ID 2017_025 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2017_025 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Midostaurin (Rydapt®) kan innføres til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Beslutningen gjelder fra 1. desember 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2017_025 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML), med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

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

ID 2017_025 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at midostaurin (Rydapt®) kan innføres til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)

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

Beslutningen gjelder fra 1. desember 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført metodevurdering av legemiddelet midostaurin (Rydapt®) i henhold til bestilling *ID2017_025: Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)*. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Novartis Norge AS, og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

SLV har også gjort en forenklet vurdering i henhold til bestilling *ID2017_053 midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden systemisk mastoidose (ASM)*. SLV mener det er hensiktsmessig å se disse to metodevurderingene i sammenheng. RHF-ene har en midlertidig avtale med Novartis om videreføring av behandling med midostaurin hos pasienter med ASM etter at Novartis markedsførte legemiddelet i februar 2018.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen

FLT3-positiv AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne myeloide celler kan tilskrives ulike genetiske avvik i hematopoietiske progenitorceller som endrer de normale mekanismene for cellevekst, proliferasjon og differensiering. Hvilke avvik som er tilstede er predikerende for

prognose og til dels styrende for valg av behandling. Immunfenotyping, samt cytogenetisk og molekylærpatologisk utredning av leukocytter i blod og beinmarg bør skje så raskt som mulig etter diagnose/ved mistanke om AML-diagnose. Dette for å avklare myeloblastenes linjetilhørighet og differensieringsgrad, samt få oversikt over hvilke genetiske avvik av prognostisk betydning som foreligger.

AML er en gruppe sjeldne sykdommer. Det diagnostiseres cirka 150 nye tilfeller årlig i Norge. Svært få av disse er barn. Median alder ved diagnosetidspunktet er snaut 70 år, og sykdommen er noe hyppigere hos menn enn hos kvinner. Det finnes flere typer behandling mot AML, men ingen som er spesifikt rettet mot mutasjon i FLT3 (fms-relatert tyrosin kinase 3 genet), som er tilstede i opptil 35 % av voksne med nydiagnostisert AML. Klinikere SLV har konferert anslår at ca 30 % av norske AML-pasienter har mutasjon i FLT3.

Pasientgrunnlag i Norge

Rydapt benyttes i tillegg til induksjonsbehandling og konsolidering med kjemoterapi, samt evt. som monoterapi vedlikeholdsbehandling. Totalt pasientgrunnlag for FLT3-mutert AML anslås til om lag 45 pasienter årlig. Ikke alle disse vil kunne tåle høydose kjemoterapi. Novartis har beregnet at aktuell pasientpopulasjon er 32 pasienter årlig.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. SLV har beregnet at pasientpopulasjonen med FLT3-mutert AML som er behandlet med induksjonsbehandling og konsolidering med antrasyklin (daunorubicin) og cytarabin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

For pasienter opp til 65 år er standard behandling intensiv induksjonsbehandling (med et antrasyklin og cytarabin). Pasienter som oppnår remisjon tilbys konsolidering med stamcelletransplantasjon (hvis pasienten vurderes å ha nytte av det) eller f.eks. høydose cytarabin (avhengig av alder).

Komparator

Det finnes behandlingsretningslinjer for AML, men ingen som er spesifikke for FLT3-mutasjon. Basert på avsnittene over mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er induksjonsbehandling og konsolidering med antrasyklin (daunorubicin eller idarubicin) og cytarabin.

Behandling av FLT3 positiv akutt myelogen leukemi

Behandling med midostaurin

Indikasjon

Akutt myelogen leukemi (AML): I kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi midostaurin som vedlikeholdsbehandling, hos voksne med nylig diagnostisert AML med FLT3-mutasjon.

Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasie (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL): Som monoterapi til behandling av voksne med ASM, SM-AHN eller MCL.

Denne metodevurderingen gjelder kun AML indikasjonen.

Virkningsmekanisme

Midostaurin blokkerer aktiviteten til noen enzymer (kinaser) i de unormale cellene, og stanser cellenes deling og vekst.

Dosering

Dosering ved AML

Medikamentet finnes som kapsel a 25 mg, og tas peroralt.

Anbefalt dose er 50 mg 2 ganger daglig. Gis på dag 8-21 under syklusene med induksjons- og konsolideringsbehandling, og deretter for pasienter med komplett respons daglig som monoterapi i opptil 12 sykluser à 28 dager, som vedlikeholdsbehandling frem til tilbakefall. Hos pasienter som får hematopoetisk stamcelletransplantasjon (SCT), bør midostaurin avbrytes 48 timer før forberedende behandling for SCT gis.

Bivirkninger

Ved AML: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Blod/lymfe: Febril nøytropeni, petekkier, lymfopeni. Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, stomatitt, smerter i øvre abdomen, hemorroider. Hjerte/kar: Hypotensjon. Hud: Eksfoliativ dermatitt, hyperhidrose. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Infeksiøse: Utstysrelatert infeksjon. Luftveier: Neseblødning, laryngeale smerter, dyspné. Muskel-skjelettsystemet: Rygg smerter, artralgi. Nevrologiske: Hodepine. Psykiske: Insomni. Undersøkelser: Redusert hemoglobin, redusert nøytrofilitall, økt ALAT, økt ASAT, hypokalemi, hyperglykemi, hypernatremi, forlenget aktivert partiell tromboplastintid. Øvrige: Feber

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, som er revidert i 2018. Vanligvis består behandlingen av intensiv induksjonsbehandling, og pasienter som oppnår remisjon, tilbys konsolideringskur. *For en detaljert beskrivelse av prinsippene for behandlingen, se metodevurderingsrapporten, side 15.*

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen bygger på RATIFY-studien, der standard induksjonsbehandling og konsolidering med kjemoterapi pluss midostaurin eller placebo er sammenlignet direkte hos nydiagnostiserte pasienter med FLT3-mutert AML. SLV godtar bruk av RATIFY-studien som effektgrunnlag for norske pasienter, til tross for at disse har en høyere alder ved diagnosetidspunktet enn det som var tilfelle for pasientene som var inkludert i RATIFY. Nasjonalt handlingsprogram anbefaler intensiv induksjonsbehandling med daunorubicin eller idarubicin i kombinasjon med cytarabin. I RATIFY-studien er daunorubicin benyttet. SLV godtar komparator fra RATIFY-studien som egnet til å estimere effekten av midostaurin i norsk klinisk praksis.

Sikkerhet

De fleste bivirkningene som ble observert i RATIFY-studien var som forventet for intensiv kjemoterapi som benyttes ved AML (inngår i begge behandlingsarmer). Det ble observert enkelte signifikante forskjeller mellom behandlingsgruppene med hensyn til forekomst av bivirkninger av grad 3 eller høyere, bl.a. var forekomst av anemi (grad 3,4 eller 5) høyere i midostaurin- enn i placebogruppen. Det samme var tilfelle for utslett. Effekt og sikkerhet er godt dokumentert, men pasienter over 60 år er ekskludert fra studien.

Legemiddelverkets vurdering

Det er et potensielt problem at RATIFY-studien ikke omfatter alderen til de pasientene som sannsynligvis er aktuelle for behandling med midostaurin i Norge. Problematikken er diskutert i EPAR¹, hvor det konkluderes med at det ikke er holdepunkter for at det er ulik effekt i ulike aldersgrupper i studien. Med økende alder kan det oppstå AML med mer kompleks cytogenetikk. Det er lite trolig noen vesentlig forskjell mellom yngre og eldre pasienter med FLT3-mutasjon som er kandidater for høydose kjemoterapi. Det er heller ikke forventet at farmakokinetikken til midostaurin endres med økt alder, og sikkerhetsprofilen til midostaurin var tilsvarende for pasienter over og under 60 år i en støttestudie (ADE02T).

SLV godtar bruk av RATIFY-studien som effektgrunnlag for norske pasienter, til tross for at disse har en høyere alder ved diagnosetidspunktet enn det som var tilfelle for pasientene som var inkludert i RATIFY. SLV godtar også bruk av 54 år som startalder i modellen.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

SLV har vurdert innsendt analyse og forutsetninger for denne. Forutsetningene SLV har lagt til grunn er de samme som i hovedanalysen til Novartis, bortsett fra at det er gjort endringer i en del parametre i den helseøkonomiske modellen. *Se endringene og tabell 1, med oversikt over resultater i metodevurderingsrapporten, side 6.*

Merkostnad for midostaurin som tilleggshandling til standardbehandling med daunorubicin og cytarabin (SoC) sammenliknet med SoC alene, er ved å bruke maksimal AUP:

624 150 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

469 374 NOK per vunnet leveår.

Etter prisforhandlinger mellom Novartis og Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) har Novartis kommet med to pristilbud.



■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■ NOK per vunnet leveår.

Merkostnad for midostaurin som tilleggshandling til SoC sammenliknet med SoC alene når pristilbud 2 (LIS AUP eks. mva.) legges til grunn er:

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

■ NOK per vunnet leveår.

Novartis leverte inn en opprinnelig analyse (basecase) som senere ble oppdatert av Novartis. Novartis analyser avviker fra den SLV mener er mest sannsynlig. *Resultatene fra Novartis analyser er gjengitt i tabell 2, side 7 i rapporten.*

¹ EPAR – European Public Assessment Report

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametre har stor betydning for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for midostaurin (pris)
- Gjennomsnittsalder for pasientgruppen
- Startpunkt for ekstrapolering av overlevelse
- Helsetjenestekostnader ved behandling av pasientgruppen
- Livskvalitetsvekt for pasienter mer enn ett år etter stamcellebehandling (Post SCT Recovery)

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Budsjettkonsekvensene for sykehusene ved å ta i bruk midostaurin ved behandling av nydiagnostisert AML med FLT3-mutasjon vil være omlag 24,5 millioner NOK i det femte budsjettåret når legemiddelpris for midostaurin er basert på maksimal AUP inkl. mva. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for avansert systemisk mastocytose, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS).

Dersom man legger til grunn at pasientgrunnlaget er mindre enn beregnet på grunn av at pasienter deltar i kliniske studier, vil budsjettkonsekvensene reduseres. Novartis har anslått at 50 % av de 32 pasientene som er aktuelle for behandling med Rydapt vil delta i kliniske studier. Novartis har ikke levert budsjettberegninger utover spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, dvs. for spesialisthelsetjenestens totale budsjett eller for helse- og omsorgstjenesten samlet. Legemiddelverket har ikke etterspurt slike beregninger i denne metodevurderingen.

Legemiddelverkets vurdering

Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse er kostnad per vunnet QALY ca. 625 000 NOK/QALY, ca. [REDACTED] NOK/QALY og ca. [REDACTED] NOK/QALY når legemiddelpris for midostaurin er basert på henholdsvis maksimal AUP eks. mva., pristilbud 1 (LIS AUP eks. mva.) og pristilbud 2 (LIS AUP eks. mva.). Alvorlighetsberegningene tilsier et absolutt prognosetap på ca. 19 QALY. Usikkerheten i analysen er innenfor det Legemiddelverket anser som akseptabelt.

Pristilbud

I forbindelse med metodevurderingene ID2017_025 Akutt myelogen leukemi (AML) og ID2017_053 Fremskreden systemisk mastocytose (ASM) har Novartis 23. mai 2019 levert to pristilbud, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 5. september 2019.*

Pristilbud 1 gjelder [REDACTED]

Pristilbud 2 gjelder [REDACTED] Tilbudet er omtalt i metodevurderingsrapporten, og er i dette gjeldende saksnotat side 4 omtalt under **Helseøkonomi**, Kostnadseffektivitet

Sykehusinnkjøps vurdering av pristilbudet

Novartis har levert to ulike pristilbud, i form av to ulike tilbud om flat rabatt. Merkostnad for midostaurin som tilleggsbehandling til SoC sammenliknet med SoC alene ved AML er trolig [REDACTED]

[REDACTED]

Vurdering fra fagdirektørene

Det er beregnet at pasientpopulasjonen med FLT3-mutert akutt myelogen leukemi som er behandlet med induksjonsbehandling og konsolidering med antrasyklin (daunorubicin) og cytarabin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 19 QALY. Behandling med midostaurin (Rydapt®) til disse pasientene er trolig kostnadseffektiv ved begge pristilbud. Fagdirektørene anbefaler at midostaurin (Rydapt®) kan innføres til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML).

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

	Metode	Kommentar
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivare tatt 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
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	Denne metoden må ses sammen med ID2017_053 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden mastocytose. [REDACTED]

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 5 september 2019](#)
4. Lenke til [rapport hurtigmetodevurdering fra Statens Legemiddeltilsyn](#)

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 19. september 2019

Saker til beslutning:

- ID2017_025 Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)
- ID2017_053 Rydapt (midostaurin) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose

Herved oversendes to saker til beslutning; ID2017_025 og ID2017_053. Disse metodene sendes samlet da LIS har utarbeidet et felles prisnotat til metodene.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingene med tilhørende prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 19.09.2019 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

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

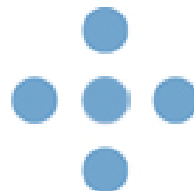
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.03.2019
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	24.04.2017
Kontakt med produsent opprettet	03.04.2017
Dokumentasjon mottatt	26.02.2018 Dokumentasjonen inkluderte en EUnetHTA rapport
Start metodevurdering	26.02.2018
Fageksperter kontaktet første gang	13.11.2018
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	07.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	28.06.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	19.09.2019
Dato mottatt i RHF-ene	19.09.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 22.10.2018, mottatt 19.11.2018
Dato for pristilbud gitt	23.05.2019
Dato for prisnotat	05.09.2019
TID	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra produsent	
Tid brukt til å innhente ytterligere dokumentasjon fra andre aktører	

Logg ID2017_025 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	487 dager, hvorav 28 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket 459 dager.

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



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 109 – 2019 ID 2017_053 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2017_053 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. Midostaurin (Rydapt®) kan innføres til behandling av fremskreden mastocytose.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Ny avtale gjelder fra 1. desember 2019. Den midlertidige avtalen om bruk av midostaurin (Rydapt ®) til behandling av aggressiv systemisk mastocytose (ASM) utgår.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2017_053 *Midostaurin (Rydapt®)* til behandling av fremskreden systemisk mastocytose, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

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

ID 2017_053 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at midostaurin (Rydapt®) kan innføres til behandling av fremskreden mastocytose.

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

Ny avtale gjelder fra 1. desember 2019. Den midlertidige avtalen om bruk av midostaurin (Rydapt ®) til behandling av aggressiv systemisk mastocytose (ASM) utgår.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført metodevurdering i henhold til bestilling *ID2017_053 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose*. SLV tok utgangspunkt i dokumentasjon sendt inn av Novartis Norge AS, og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Oppdraget er løst ved å gjøre en forenklet vurdering, og beskriver tilgjengelig informasjon og kliniske data publisert i vitenskapelige tidsskrifter eller European Public Assessment Report (EPAR), legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser. Det er hensiktsmessig å se denne vurderingen i sammenheng med metodevurderingen SLV har gjennomført i henhold til bestilling *ID2017_025: Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)*.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen - Avansert systemisk mastocytose

Mastocytose er en sjelden tilstand med økt antall mastceller (en type hvite blodceller) i kroppen. Ved systemisk mastocytose er det nesten alltid opphopning av mastceller i beinmargen, og som regel også i andre organer. Alvorlighetsgrad og hvilke plager som

oppstår varierer mye fra person til person. Forekomsten av mastcellesykdom er usikker, men tilstanden er antagelig underdiagnostisert. Nettstedet Orphan.net oppgir 1-9/100 000 for systemisk mastocytose. I Norge vil det si under 500 tilfeller. Mastocytose finnes i to hovedformer: systemisk og kutan. Systemisk betyr at sykdommen påvirker eller gjelder hele kroppen. Ved kutan mastocytose finnes økt antall mastceller kun i huden.

Det finnes flere undergrupper av systemisk mastocytose. For den langt hyppigste varianten, indolent systemisk mastocytose, er forløpet kronisk, med normal forventet levetid. I sjeldne tilfeller antar sykdommen det som kalles fremskredne eller alvorlige former. Disse tilfellene er forbundet med bestemte blodsykdommer, og kan ha et mer aggressivt forløp. Avansert systemisk mastocytose er en undergruppe av den sjeldne sykdommen systemisk mastocytose, som igjen er en undergruppe av mastocytose. Indikasjonen gjelder følgende WHO klasser: Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasme (SM-AHN) og mastcelle leukemi (MCL). På bakgrunn av publikasjoner basert på epidemiologi fra Danmark og Østerrike legger Novartis til grunn at insidens for avansert systemisk mastocytose er ca. 0,06/100.000. Novartis estimerer at om lag 4 pasienter per år er aktuelle for behandling med midostaurin på disse indikasjonene hvert år i Norge. Spesifikke gendefekter er onkogene faktorer i systemisk mastocytose, vanligst er uttrykk av KIT D816V mutasjon.

Alvorlighet og prognosetap

SLV vurderer at avansert systemisk mastocytose er en alvorlig tilstand med dårlig prognose. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da det ikke er sendt inn noen økonomisk analyse, kan ikke absolutt prognosetap (APT) beregnes på bakgrunn av en helseøkonomisk modell.

Pasienter med avansert systemisk mastocytose har dårlig prognose, med median overlevelse rundt 3,5 år for pasienter med aggressiv mastocytose, 2 år for pasienter med systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasme og mindre enn 6 mnd. for pasienter med mastcelleleukemi. Da det ikke foreligger noen behandling med kurativt siktemål, tilsier dette at avansert systemisk mastocytose har høy alvorlighetsgrad.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det eksisterer ikke nasjonale retningslinjer for behandling av avansert systemisk mastocytose. Med unntak av allogen stamcelletransplantasjon er det ingen kurativ behandling. Legemidler som forsøkes i varierende grad er: kladribin, interferon, imatinib, dasatinib. Ingen av disse har godkjent indikasjon.

Behandling med midostaurin

Midostaurin (Rydapt®) er et legemiddel til behandling av avansert systemisk mastocytose (ASM –aggressiv systemisk, SM-AHN - systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasi og MCL – mastcelleleukemi).

Den generelle kliniske effekten ved behandling av avansert systemisk mastocytose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Prevalensen av avansert systemisk mastocytose i Norge er anslått til ca. 20 pasienter, hvor om lag 5 pasienter er aktuelle for behandling med Rydapt for indikasjonene ASM, SM-AHN og MCL hvert år i Norge.

Midostaurin har blitt brukt i Norge til behandling av avansert systemisk mastocytose før innvilgelse av MT gjennom et individuelt pasientprogram der pasientene har fått medikamentet kostnadsfritt. Etter MT har produktet vært brukt med en midlertidig rabattavtale. Til nå har 11 norske pasienter blitt behandlet med midostaurin, og fire pasienter står for tiden på behandling.

Indikasjoner

Akutt myelogen leukemi (AML): I kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi midostaurin som vedlikeholdsbehandling, hos voksne med nylig diagnostisert AML med FLT3-mutasjon.

Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasie (SM-AHN) eller mastocytose (MCL): Som monoterapi til behandling av voksne med ASM, SM-AHN eller MCL.

Denne metodevurderingen gjelder kun mastocytose-indikasjonen.

Virkningsmekanisme

Midostaurin inhiberer både villtype KIT og KIT D819V muterte reseptorer, som finnes hos majoriteten av pasienter med avansert systemisk mastocytose.

Dosering

Medikamentet finnes som kapsel a 25 mg, og tas peroralt.

ASM, SM-AHN og MCL: Anbefalt dose 100 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte sees eller inntil uakseptabel toksisitet.

Bivirkninger

ASM, SM-AHN og MCL: *Svært vanlige ($\geq 1/10$):* Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse. Hjerne/kar: Hypotensjon. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon, infeksjon i øvre luftveier. Luftveier: Dyspné, hoste, pleuraeffusjon, neseblødning. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Undersøkelser: Hyperglykemi, redusert absolutt lymfocytall, redusert nøytrofiltall, økt totalbilirubin, økt lipase, økt ASAT, økt ALAT, økt amylase. Øvrige: Perifert ødem, fatigue, feber.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på to enarmede studier der midostaurin har vist effekt ved avansert systemisk mastocytose. Det finnes ingen data som dokumenterer relativ effekt. Det er ingen opplagt komparator til midostaurin. Enkelte legemidler forsøkes i klinisk praksis, men ingen av dem har god dokumentasjon eller markedsføringstillatelse for aktuell indikasjon.

Legemiddelverket mener at effekten er usikker da det mangler relative effektdata.

Innspill fra kliniske ekspert som har behandlet pasienter med avansert systemisk mastocytose, se utdrag i metodevurderingsrapporten, side 13.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Det mangler data på relativ effekt, og ingen helseøkonomisk analyse er innsendt. SLV kan derfor ikke beregne kostnadseffektivitet eller vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt basert på innsendt dokumentasjon.

Budsjettkonsekvenser

SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk midostaurin ved behandling av avansert systemisk mastocytose (ASM, SM-AHN og MCL) vil være om lag 16,8 millioner NOK per år i år fem når legemiddelprisen for midostaurin er basert på maksimal AUP inkl. mva. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for AML, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp (LIS).

Oppsummering fra Legemiddelverket (utdrag)

På bakgrunn av at de kliniske studiene som foreligger er gjort uten kontrollgrupper, er det stor usikkerhet rundt effekten av midostaurin. Det er også stor usikkerhet i kostnadsanslag og budsjettberegninger da det er vanskelig å anslå pasientgruppens størrelse og behandlingsregime i klinisk praksis.

Pristilbud

I forbindelse med metodevurderingene ID2017_025 Akutt myelogen leukemi (AML) og ID2017_053 Fremskreden systemisk mastocytose (ASM) har Novartis 23. mai 2019 levert to pristilbud, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 5. september 2019.*

Pristilbud 1 gjelder

Pristilbud 2 gjelder

[Redacted text]

For en grundig omtale av pristilbudene fra firmaet, se notatet fra Sykehusinnkjøp.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen og styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingen utført av Legemiddelverket og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Denne saken må ses i sammenheng med sak om ID2017_025 midostaurin (Rydapt®) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML). Legemiddelverket mener at fremskreden systemisk mastocytose sannsynligvis er forbundet med et høyt absolutt prognosetap, men har ikke kvantifisert dette. Det mangler data på relativ effekt, og helseøkonomisk analyse er ikke innsendt. Kostnadseffektivitet er derfor ikke beregnet.

[Redacted text]

██████████ Ifølge metodevurderingsrapporten er det sett rask og god effekt av behandling med midostaurin ved ASM og kronisk MCL i norsk klinisk praksis.



Fagdirektørene anbefaler at midostaurin (Rydapt®) kan innføres til behandling av fremskreden systemisk mastocytose. Den midlertidige avtalen om bruk av midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose er ikke lenger gyldig.

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

	Metode	Kommentar
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	Denne metoden må ses samme med ID2017_025 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML). [REDACTED]

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 5. september 2019](#)
4. Lenke til rapport: [hurtigmetodevurdering fra Statens Legemiddelverk](#)

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 19. september 2019

Saker til beslutning:

- ID2017_025 Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)
- ID2017_053 Rydapt (midostaurin) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose

Herved oversendes to saker til beslutning; ID2017_025 og ID2017_053. Disse metodene sendes samlet da LIS har utarbeidet et felles prisnotat til metodene.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingene med tilhørende prisnotat til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 19.09.2019 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

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

postmottak@helse-sorost.no

www.helse-sorost.no

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

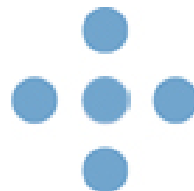
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	17.03.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	24.04.2017
Kontakt med produsent opprettet	03.04.2017
Dokumentasjon mottatt	26.02.2018
Start metodevurdering	26.02.2018
Fageksperter kontaktet første gang	12.06.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	07.02.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	01.07.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	19.09.2019
Dato mottatt i RHF-ene	19.09.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	23.05.2019
Dato for prisnotat	05.09.2019
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	

Logg ID2017_053 Midostaurin (Rydapt®) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose

Totalt antall dager til saksbehandling ¹	490 dager. Legemiddelverket mottok endelig pristilbud 29.05.2019.
---	---

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



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 110 – 2019 ID 2018_034 Enzalutamid (Xtandi®) til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC)

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2018_034 Enzalutamid (Xtandi®) til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC) til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Enzalutamid (Xtandi®)* innføres ikke til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC).
2. Det er ikke vist overlevelsesgevinst ved bruk av Enzalutamid (Xtandi®) i ikke-metastatisk stadium.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_034 *Enzalutamid (Xtandi®) til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC)*, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

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

ID 2018_034 Enzalutamid (Xtandi®) til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC)

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at enzalutamid (Xtandi®) ikke innføres til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC).

Det er ikke vist overlevelsesgevinst ved bruk av enzalutamid (Xtandi®) i ikke-metastatisk stadium.

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

Det er gjennomført hurtig metodevurdering i henhold til bestilling *ID_nr 2018_034: Enzalutamid (Xtandi) til behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft*. Statens legemiddelverk (SLV) har deltatt i arbeidet med FINOSE¹-rapporten om relativ effekt og helseøkonomisk modell. I tillegg har SLV utarbeidet en nasjonal rapport med kostnadsanalyse og budsjettkonsekvenser. Det er tatt utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av firma Astellas Pharma. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Om sykdommen - Ikke metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC)

Prostatakraft er den nest vanligste kreftform hos menn. I 2012 ble det i verden diagnostisert ca 1,1million tilfeller. I Norge diagnostiseres cirka 5000 tilfeller årlig, og cirka 1000 menn dør årlig av denne sykdommen.

Prostatakraft begynner med at cellene i prostatakjertelen begynner å vokse ukontrollert. Pasienter med lokalisert prostatakraft kan få radikal prostatektomi eller radioterapi. Er disse alternativene ikke aktuelle, kan de få androgen deprivasjonsterapi (ADT). Stadier som svarer på ADT (der ADT har effekt) kalles hormonsensitiv prostatakraft (HSPC). Når sykdommen progredierer, blir ADT mindre effektiv, og nivåene av prostataspesifikt antigen (PSA) begynner å stige. Kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC) er definert

¹ FINOSE- Nordisk HTA samarbeidsnettverk mellom Finland, Norge og Sverige

som prostatakreft som progredierer tross kastrasjonsnivåer av testosteron mens man behandles med en LHRHa², eller etter bilateral orkiektomi.

En andel av pasientene som progredierer til CRPC etter lokalbehandling har ikke påvisbare metastaser, ikke metastatisk CRPC (nmCRPC). Hos flertallet av disse pasientene utvikles metastatisk CRPC (mCRPC) fra nmCRPC. Doblingstiden for PSA er vist å være en sterk prediktor for utvikling av metastaser hos disse pasientene. PDSA doblingstid (PDSADT) anses som en nyttig prognostisk faktor for å kunne identifisere pasienter som har høy risiko for å utvikle klinisk påvisbar metastatisk sykdom. I følge retningslinjene fra EAU³ vil en tredjedel av pasienter med nmCRPC med stigende PSA utvikle beinmetastaser innen to år.

For de fleste er prostatakreft lokal eller lokalavansert, og de fleste av disse pasientene kan leve med kreften i årtier. Det er beregnet at pasienter med CRPC utgjør cirka 20% av alle tilfeller av prostatakreft. Blant populasjonen med CRPC har 10-20% ikke metastatisk sykdom. Andelen som diagnostiseres med nmCRPC avhenger av tilgang til og bruk av moderne bildediagnostikk.

Pasientantall i Norge

Pasientpopulasjonen består av pasienter med nmCRPC med høy risiko for progresjon, men i god almentilstand. Det er estimert at 75 pasienter i ikke-metastatisk tilstand er aktuelle for behandling med enzalutamide per år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

FINOSE anser at nmCRPC er en alvorlig sykdom på grunn av den høye risikoen for progresjon til metastasetilstand. SLV har ikke beregnet absolutt prognosetap på grunn av umodne overlevelsesdata (OS).

Behandling

Behandling med enzalutamid

Enzalutamid (Xtandi®) fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa i juni 2013 for behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft der sykdommen har progrediert på eller etter behandling med docetaxel. Enzalutamid (Xtandi®) har senere fått MT for to indikasjoner til.

Indikasjon

Til behandling av voksne menn med høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (CRPC).

Til behandling av voksne menn med metastatisk CRPC som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgen deprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.

Til behandling av voksne menn med metastatisk CRPC med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxel.

Denne metodevurderingen dekker den første delen av indikasjonen.

Virkningsmekanisme

Prostatakreft er androgensensitiv, og responderer på hemming av androgenreseptorsignaleren. Til tross for lave eller udetekterbare nivåer av

² LHRHa - Luteiniserende-hormon frigjørende hormon analog

³ EAU - European Association of Urology

androgen i serum, fortsetter androgenreseptorsignaleringen å fremme sykdomsprogresjonen. Stimulering av kreftcellenes vekst via androgenreseptoren krever nukleær lokalisering og DNA-binding. Enzalutamid er potent hemmer av androgenreseptorsignaleringen, og blokkerer flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid er en kompetitiv androgenreseptorantagonist, hemmer nukleær translokasjon av aktiverte reseptorer og hemmer assosiasjonen mellom den aktiverte androgenreseptoren og DNA, også ved tilfeller av overekspresjon av androgenreseptoren og ved prostatakreftceller som er resistente mot antiandrogener. Enzalutamid reduserer prostatakreftcellenes vekst, og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon.

Dosering og administrasjon

Behandling skal innledes og overvåkes av spesialister som har erfaring med medisinsk behandling av prostatakreft. Anbefalt dose er 160 mg enzalutamide (fire kapsler a 40 mg) som en enkelt daglig dose. Xtandi er til oralt bruk. Kapslene skal svelges hele med vann, og kan tas med eller uten mat.

Medisinsk kastrasjon med LHRHa skal videreføres under behandlingen hos pasienter som ikke er kastret kirurgisk. Om en pasient erfarer bivirkninger av grad tre eller høyere, eller en intolerabel bivirkning, skal doseringen stoppes for en uke eller til symptomene bedres til lik eller lavere enn grad to. Behandlingen skal deretter fortsette med samme eller redusert dose (120 mg eller 80 mg) hvis indisert.

Behandlingsretningslinjer

Det er ingen retningslinjer for behandling av nmCRPC på grunn av at sykdomstilstanden er så heterogen. Noen menn erfarer sykdom som utvikler seg sakte, mens andre har en raskere progresjon og utvikling av metastaser. Selv om fortsatt bruk av ADT er del av klinisk praksis, er ingen behandling anbefalt spesifikt for nmCRPC eller for å forhindre metastaser. Retningslinjer for CRPC er bare tilgjengelig for metastasetilfeller i Finland. For pasienter med nmCRPC er behandlingen individualisert, og aktuelle alternativer er oppfølging, radikal prostatektomi og hormonbehandling.

I Sverige anbefaler *Cancercentrum* at pasienter med nmCRPC følges opp hver tredje måned, og at de inkluderes i kliniske studier hvis mulig. Pasienter som ikke kan inkluderes i kliniske studier, kan vurderes for behandling med bicalutamide. Behandling med bicalutamide kan redusere PSA, men ofte bare til moderate nivåer og i noen få måneder hos cirka en tredjedel av pasientene.

De norske retningslinjene (Nasjonalt handlingsprogram prostatakreft) er fra 2015, og er nå under revisjon. Disse retningslinjene anbefaler observasjon og kontinuerlig ADT. Svenske og norske kliniske eksperter er enige om det, men fastslår også at behandlingen ofte er individualisert og at dagens omfattende bruk av MR og PET fører til at mange pasienter endrer status fra ikke-metastasetilstand til metastasetilstand, eller påviser lesjoner som kan håndteres med lokale behandlinger.

Komparator

Firma har valgt ADT som komparator. Observasjon og kontinuering av ADT er en relevant komparator for både Finland, Norge og Sverige for den generelle populasjon med nmCRPC. Det støttes av både svenske og norske kliniske retningslinjer og ekspertuttalelser. Ingen retningslinjer (europeiske, norske eller svenske) anbefaler spesifikk behandling for pasienter med høy-risiko nmCRPC.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen er fra studien PROSPER, en global fase III placebokontrollert studie som evaluerer enzalutamid til pasienter med høy-risiko nmCRPC. I PROSPER var behandlingen med enzalutamid + ADT assosiert med statistisk signifikant bedring av metastasefri overlevelse (MFS) versus placebo og ADT. Dataene for OS (totaloverlevelse) er umodne.

Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen for enzalutamid i PROSPER var den samme som rapportert i tidligere kliniske utprøvinger hos menn med CRPC. De vanligste bivirkningene var fatigue, hetetokter, kvalme, beinbrudd og hypertensjon.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

FINOSEs hovedkritikk av firmaets helseøkonomiske modell er at den antar at livet forlenges ved behandling med enzalutamid + ADT i ikke-metastatisk setting sammenlignet med når det behandles med enzalutamid + ADT ved metastasetilstand. På nåværende tidspunkt viser ikke PROSPER noen overlevelsesgevinst for enzalutamid brukt i ikke-metastatisk setting. Det betyr at dokumentert helsegevinst er minimal, mens behandlingsvarighet og kostnader for behandling med enzalutamid i ikke-metastatisk setting er signifikant høyere enn i metastatisk setting.

Budsjettkonsekvenser

Basert på firmaets analyse av budsjettkonsekvenser, ser den ut til å bli cirka 33 millioner NOK inklusiv merverdi i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Vurdering fra Legemiddelverket

Firmaets beregning av budsjettkonsekvens viser en økning av salg av enzalutamid dersom det brukes i ikke-metastatisk setting. Beregnet antall pasienter virker rimelig, og kliniske eksperter er enige om antall pasienter som sannsynligvis vil bli aktuelle for behandling med enzalutamid. Introduksjon av enzalutamid til ikke-metastatisk prostatakraft vil medføre noe redusert salg av enzalutamid i metastatisk setting da behandling i ikke-metastatisk setting varer lengre enn i metastatisk setting. SLV har ikke gått detaljert gjennom analysene av budsjetteffekter firmaet har levert.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har 16.09.2019 mottatt et pristilbud fra Astellas, *se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 18. september 2019*. Studien viser ingen overlevelsesgevinst for enzalutamid brukt i ikke-metastatisk stadium. Det innebærer at dokumentert helsegevinst er minimal, men behandlingskostnad øker som følge av vesentlig lengre behandlingsvarighet. Med tilbudsprisen har SLV beregnet budsjettkonsekvensen til ca. [redacted] millioner NOK, LIS-AUP inklusiv merverdi per år.

[redacted]

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i prioriteringsmeldingen, styresakene om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, metodevurderingene utført av FINOSE og Legemiddelverket, og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft er en alvorlig tilstand på grunn av den høye risikoen for progresjon til metastatisk tilstand. På

grunn av umodne overlevelseshdata har Legemiddelverket ikke beregnet absolutt prognosetap. Studien PROSPER viser på nåværende tidspunkt ingen overlevelseshgevinst ved bruk av enzalutamid i ikke-metastatisk stadium. Den dokumenterte helsegevinsten er minimal. Behandlingskostnaden øker, da varigheten av behandling vil bli vesentlig lenger enn ved behandlingsstart først ved metastasetilstand. En eventuell innføring av enzalutamid til behandling i ikke-metastatisk setting, vil ikke føre til redusert pris på enzalutamid for indikasjoner som allerede er innført. Fagdirektørene anbefaler at enzalutamid (Xtandi®) ikke innføres til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakrefte.

	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?	Umodne data for totaloverlevelse.
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?	Nei
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 18. september 2019](#)
4. Lenke til FINOSE rapport:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Enzalutamide%20\(Xtandi\) %20ID2018034%20-%20FINOSE-rapporten%20\(appendix%201\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Enzalutamide%20(Xtandi)%20ID2018034%20-%20FINOSE-rapporten%20(appendix%201).pdf)
5. Lenke til metodevurderingsrapport – nasjonal del:
[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Enzalutamide%20\(Xtandi\) %20ID2018034%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Enzalutamide%20(Xtandi)%20ID2018034%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf)

NYE METODER

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

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

Oslo 10. oktober 2019

Sak til beslutning: ID2018_034 Enzalutamide (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_034 Enzalutamide (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.10.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen

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

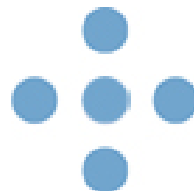
Logg og tidsbruk for metodevurderinger

Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	12.04.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	14.05.2018
Kontakt med produsent opprettet	17.04.2018
Dokumentasjon mottatt	10.12.2018 (FINOSE-del); 08.07.2019 (Nasjonal del)
Start metodevurdering	08.07.2018
Fageksperter kontaktet første gang	22.01.2019
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	21.08.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	10.10.2019
Dato mottatt i RHF-ene	10.10.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for pristilbud gitt	16.09.2019
Dato for prisnotat	18.09.2019
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	FINOSE-rapport: 165 dager, hvorav 91 dager i påvente av flere opplysninger fra legemiddelfirma. Det innebærer en reell saksbehandlingstid å 74 dager. Nasjonal del : 44 dager.
---	--

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



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 111 – 2019 ID 2017_086 Brigatinib (Alunbrig®) til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig®) til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Brigatinib (Alunbrig®)* kan innføres til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. desember 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: *Notat ID 2017_086 ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig®) til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib, med vedlegg*

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

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

ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig®) til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke- småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at brigatinib (Alunbrig®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

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

Legemiddelet kan tas i bruk fra 1. desember 2019, da ny pris kan gjelde fra denne dato.

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

Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har gjennomført hurtig metodevurdering av legemiddelet brigatinib (Alunbrig®) i henhold til bestilling *ID2017_086: Behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK) positiv ikke-småcellet lungekreft*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av firma TAKEDA. Se vedlagte logg for tidsbruk. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene.

Brigatinib har kun fått markedsføringstillatelse for følgende indikasjon: Monoterapi for behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft tidligere behandlet med krizotinib (november 2018). SLV har utført en forenklet metodevurdering basert på relativ effekt og sikkerhet samt legemiddelkostnader for behandling av denne pasientgruppen.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen Ikke –småcellet lungekreft, ALK-positiv

Lungekreft er den nest hyppigste kreftform hos både menn og kvinner i Norge, og utgjør ca 10 % av alle nye krefttilfeller. I 2016 ble det registrert 3 080 nye tilfeller. Ikke-

småcellet lungekreft (NSCLC) er den vanligste typen, og utgjør 80-85 % av lungekrefttilfellene. I følge Kreftregisteret har cirka 70 % av alle pasienter med NSCLC et langkommet stadium (stadium IIIb-IV) allerede ved diagnosetidspunktet, og kurativ behandling er ikke mulig. Fem-års overlevelse hos denne pasientgruppen er lav, med ett-års overlevelse etter behandling på under 30 %. For NSCLC er langtidsoverlevelse ved begrenset sykdom 15 % og ved utbredt sykdom er den 0–1 %. I perioden 2007-11 var fem-års relativ overlevelse for alle stadier 12,1 % for menn og 16,8 % for kvinner.

Translokasjoner som involverer ALK-genet på kromosom 2 resulterer i et aktivert vekstfremmende fusjonsprotein (oftest EML4-ALK) som virker som en onkogen driver og gir økt celledeling, vekst, infiltrasjon og metastasering. ALK translokasjonen er påvist i 2-5 % av pasienter med NSCLC. Den synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men er påvist også hos røykere. Hjernemetastaser er vanlige ved ALK-positiv NSCLC, og forekommer hos 30% av nydiagnostiserte pasienter. Forekomsten kan øke til 70% hos pasienter som har progrediert på målrettet behandling i første linje.

Alvorlighet og prognosetap

SLV har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad da dette er en forenklet metodevurdering som bygger på dokumentasjon av relativ effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet samt prissammenligning. SLV har tidligere vurdert at avansert ALK-positiv NSCLC er alvorlig. Tilstanden er uhelbredelig, og behandling har kun livsforlengende og palliativ effekt.

Behandlingsretningslinje ALK positiv NSCLC i norsk klinisk praksis

Behandlingen er ikke kurativ, men livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende. Alle pasienter med ikke-plateepitelhistologi skal være testet for EGFR¹- og ALK-mutasjoner. Dersom slike påvises, skal pasientene tilbys målrettet behandling i første linje. Mange pasienter vil også ha nytte av andrelinjebehandling, enten med immunterapi, målrettet behandling, eller cellegift. For noen pasienter vil flere linjer med medikamentell behandling også være aktuelt. *For mer detaljert omtale av behandlingspraksis – se side 9 i metodevurderingsrapporten.*

Nasjonalt handlingsprogram anbefaler at TKI²-behandling med alektinib (600 mg x2) bør gis i førstelinje inntil progresjon. Dersom crizotinib er gitt i førstelinje, kan TKI-behandling med ceritinib (450 mg x1 med mat) gis etter tidligere behandling med crizotinib. Alektinib til bruk hos pasienter tidligere behandlet med ALK-hemmer er ikke metodevurdert.

En rekke effektive medikamenter som hemmer ALK-fusjonsproteinet brukes i målstyrt behandling av pasienter: krizotinib (Xalkori®), ceritinib (Zykadia®), alektinib (Alectensa®). De aller fleste pasienter i norsk klinisk praksis får alektinib i første linje etter at metoden ble innført juni 2018. Bruken av krizotinib er betydelig redusert grunnet bivirkningsprofil.

Alektinib til bruk hos pasienter tidligere behandlet med ALK-hemmer er til vurdering i nye metoder, men beslutning er ikke fattet. Pasienter kan få tilgang til behandling etter en søknad (unntaksordning).

¹ EGFR –Epidermal vekstfaktorreseptor

² TKI – Tyrosine kinase inhibitor

Komparator

TAKEDA har argumentert for at alektinib (Alescensa®) er mest relevant sammenligningsalternativ, basert på diskusjoner med norske kliniske eksperter. De to klinikere SLV har kontaktet var positive til valget av alektinib som sammenligningsgrunnlag for brigatinib. Gitt at det er anslått at totalt 4-5 pasienter er aktuelle for denne behandlingen, og noen allerede var satt på alektinib, har SLV valgt å godta alektinib som komparator for en prissammenligning selv om også andre legemidler kan være aktuelle. SLV har ikke lyktes i å tallfeste antall pasienter som per i dag har vært behandlet/er under behandling med alektinib etter progresjon på krizotinib. Basert på avsnittene over mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er alektinib (Alecensa®).

Behandling av avansert ALK-positiv NSCLC

Behandling med brigatinib

Indikasjon

Monoterapi for behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinasepositiv (ALK-positiv) avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

Virkningsmekanisme

Brigatinib er et nytt legemiddel til behandling av ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft. Brigatinib er en tyrosinkinasehemmer rettet mot den muterte formen av ALK, c-ros onkogen 1 (ROS1) og insulinlignende vekstfaktor 1-reseptor (IGF-1R).

Dosering

Anbefalt startdose av Alunbrig er 90 mg én gang daglig i de første 7 dagene, og deretter 180 mg én gang daglig. Doseavbrudd og/eller dosereduksjon kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Alunbrig bør seponeres permanent hvis pasienten ikke tolererer en dose på 60 mg én gang daglig.

Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Effektdokumentasjon for denne metodevurderingen består av resultater fra to ikke kontrollerte kliniske studier: en fase 1/2 dosejustering studie (studie 101) og en fase 2 studie (ALTA) som dannet grunnlag for gitt markedsføringstillatelse av brigatinib (Alunbrig®). I sin prissammenligning (økonomisk analyse) bruker TAKEDA alektinib som komparator, da dette synes å gjenspeile norsk klinisk praksis. I mangel på studier med direkte sammenligning av alektinib mot brigatinib har TAKEDA utført flere indirekte sammenligninger, både naive og justert (MAIC). SLV har valgt å bare kommentere den justerte indirekte sammenligningen ved bruk av MAIC, siden dette er i tråd med SLVs retningslinjer. *Studiene omtales på side 10-12 i metodevurderingsrapporten.*

Bivirkninger

Bivirkningsprofil av brigatinib er i stor grad lik andre ALK-hemmere: mage-tarm bivirkninger, trøtthet, myalgi og neuroparier. I tillegg er det rapportert er rekke til dels alvorlige bivirkninger i lungene som pneumonitt, pneumoni, dyspne, interstitiell lungesykdom som er direkte knyttet til brigatinib. Disse bivirkninger forekommer i oppstarten av behandlingen, og var rapportert hos 6,4 % av pasientene i ALTA studien. EMA har vurdert at bivirkningene av brigatinib er håndterbare i klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den generelle kliniske effekten av brigatinib hos ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib er vurdert av EMA³. EMA har vurdert nytte-risiko forholdet for brigatinib som positivt, og SLV lener seg på denne vurderingen. SLV mener at eksisterende evidensgrunnlag for en metodevurdering er svakere fordi effekten av brigatinib er basert kun på fase to studier utført med relativt få pasienter og uten kontrollarm. Resultater viser effekt på objektiv responsrate (ORR) som var primært utfall, hos 80 % av pasientene. Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var sekundære utfallsmål, men viser positiv effekt.

Dokumentasjon for relativ effekt består at indirekte sammenligninger av brigatinib vs. alektinib. Dette diskuteres i detalj i *kapittel 2, fra side 13 i metodevurderingsrapporten*. Det antas at cirka fem pasienter per år kan være aktuelle for behandling med Alunbrig i henhold til den godkjente indikasjonen i Norge. Dette skyldes at krizotinib ikke lenger er anbefalt første linje behandling av ALK positive NSCLC pasienter og de fleste pasienter behandles med alektinib i første linje. Antallet relevante pasienter for behandling med Alunbrig etter krizotinib forventes derfor å minske ytterligere. Legemiddelverket mener at pasienter fra de kliniske studiene er representative for relevante norske pasienter.

Helseøkonomi

Det er levert en direkte prissammenligning av dagskostnader for behandling med brigatinib versus alektinib basert på rene legemiddelkostnader. Alle andre kostnader antas å være like. *Se side 20-21 i metodevurderingsrapporten*.

Budsjettkonsekvenser

Prissammenligning basert på maksimalpris av behandlingskostnader per dag tyder på at eventuell innføring av brigatinib ikke vil ha negativ effekt på budsjett siden prisen er noe lavere.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp HF har etter forhandlinger med TAKEDA mottatt pristilbud fra firmaet, *se notat fra sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 27. september 2019. For pristilbud, se tabell i notatet*.

Med tilbudte priser tilsvarende dette en månedskostnad på [REDAKTERT] NOK med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 1 tablett 180mg daglig i henhold til SPC⁴. Behandlingen skal fortsette så lenge det observeres en klinisk fordel med den.

Årskostnaden for Alunbrig er om lag [REDAKTERT] NOK LIS-AUP.

Innsendt økonomisk analyse (kost-minimering) bygger på en antagelse om tilsvarende effekt og sikkerhet av brigatinib vs. alektinib, og det gjøres kun en direkte prissammenligning. Da både alektinib og brigatinib benyttes fram til progresjon eller uakseptable bivirkninger, er det relevant å sammenligne månedskostnader for legemidlene direkte. Månedskostnad for alektinib (Alecensa®) er med dagens LIS-AUP [REDAKTERT] NOK. Årskostnaden er om lag [REDAKTERT] NOK LIS-AUP.

³ EMA – European Medicines Agency

⁴ SPC – Godkjent preparatomtale

Med den tilbudte prisen har behandling med brigatinib lavere månedskostnader enn alektinib, forskjellen er om lag XXXX NOK per måned med dagens LIS-priser. Med gjeldende pristilbud er behandling med brigatinib (Alunbrig®) kostnadsbesparende, men siden komparator ikke er vurdert, kjenner vi ikke om behandlingen er kostnadseffektiv.

Betydning for fremtidig anskaffelse

En eventuell innføring av brigatinib til andrelinje vil trolig ha liten betydning for fremtidig anskaffelse, siden alektinib i andrelinje ikke lenger er relevant i klinisk praksis og dessuten kun skal benyttes etter unntak.

Alektinib er anbefalt førstelinje i Nasjonalt Handlingsprogram. En effektiv konkurranse mellom de to ALK-hemmerne alektinib og brigatinib vil først inntreffe dersom begge to blir godkjent i førstelinje.

EMA vurderer for tiden søknad om indikasjonsutvidelse for brigatinib til førstelinje. LIS spesialistgruppe onkologi mener allerede nå at alektinib og brigatinib kan sammenlignes i førstelinje. Bruk av ALK-hemmer i andrelinje, etter krizotinib, utgjør en meget liten del av ALK-hemmermarkedet, siden ALK-hemmer nå er innført i førstelinje.

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 SLV og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Fagdirektørene anbefaler at brigatinib (Alunbrig®) kan innføres til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.

	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 forenklet metodevurdering basert på relativ effekt og sikkerhet samt legemiddelkostnader for behandling av denne pasientgruppen. Kostnadseffektivitet er ikke beregnet.
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

	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?	Nei
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Oppdatere aktuelle retningslinjer i tråd med beslutning i Beslutningsforum.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 27. september 2019](#)
4. Lenke til rapport: [Hurtigmetodevurdering - Statens Legemiddelverk](#)

NYE METODER

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

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

Oslo 07. oktober 2019

Sak til beslutning: ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig) til behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK) positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig) til behandling av anaplastisk lymfom kinase (ALK) positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene i Bestillerforum RHF har den 06.10.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Karianne Mollan Tvedt
Spesialrådgiver

NYE METODER

Sekretariatet Nye metoder

Tlf: 913 04 388

E-post: nyemetoder@helse-sorost.no

www.nyemetoder.no

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

Logg – ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig®) til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke- småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib

Logg og tidsbruk for metodevurderinger

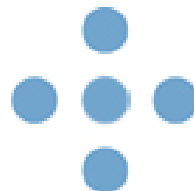
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	13.09.2017
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.10.2017
Kontakt med produsent opprettet	30.08.2017
Dokumentasjon mottatt	April 2019. HTA dokumentasjon for hurtig metodevurdering mottatt 19.12.2018. Alunbrig fikk maksimalpris april 2019.
Start metodevurdering	19.12.2018
Fageksperter kontaktet første gang	03.05.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	24.04.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	20.09.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	06.10.2019
Dato mottatt i RHF-ene	07.10.2019
Dato for supplerende opplysninger	
Dato for ny pris gitt	
Dato for prisnotat	27.09.2019

Logg – ID2017_086 Brigatinib (Alunbrig®) til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK) positiv avansert ikke- småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib

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 hos Legemiddelverket

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



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 112 – 2019 ID 2018_022 Durvalumab (Imfinzi®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft

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

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

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. ID2018_022 Durvalumab (Imfinzi®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de regionale helseforetakene.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

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

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

1. *Durvalumab (Imfinzi®)* kan innføres til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 $\geq$ 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Legemiddelet kan innføres fra 15. november 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.
4. Legemiddelet forutsettes å inngå i anbud.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Notat ID 2018_022 *Durvalumab (Imfinzi®)* til behandling av
ikke-småcellet lungekreft, med vedlegg

Notat

Til: Administrerende direktør Stig A. Slørdahl
Fra: Direktør for helsefag Henrik A. Sandbu
Dato: 11. oktober 2019

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

ID 2018_022 Durvalumab (Imfinzi®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft

Anbefaling fra fagdirektørene

Fagdirektørene anbefaler at durvalumab (Imfinzi®) kan innføres til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 ≥ 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

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

Legemiddelet kan innføres fra 15. november 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

Legemiddelet forutsettes å inngå i 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 (SLV) har gjennomført en hurtig metodevurdering av legemiddelet durvalumab (Imfinzi®). SLV har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Imfinzi i henhold til bestilling *ID2018_022 Durvalumab til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 ≥ 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca og godkjent preparatomtale. Det legges her frem en vurdering og anbefaling fra de regionale fagdirektørene. Se vedlagte logg for tidsbruk.

Fra metodevurderingen

Om sykdommen - Ikke- småcellet lungekreft

Lungekreft kan deles inn i to hovedgrupper: Småcellet lungekreft (ca. 15 %) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (ca. 85 %). NSCLC klassifiseres normalt videre i tre undergrupper: adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom.

Adenokarsinom og plateepitelkarsinom er de vanligste histologiske undertypene. Forekomsten av adenokarsinom er økende i Norge og andre vestlige land. Denne metodevurderingen omfatter lokalavansert, inoperabel NSCLC, dvs. pasienter fra stadium IIIa/IIIb, som vil være aktuelle for videre behandling med durvalumab etter kjemoradioterapi (KRT). For denne pasientgruppen (stadium III, inoperabel), blir KRT gitt med kurativ intensjon. En eldre metaanalyse har vist en 3-års overlevelse på om lag 24 % og en 5-års overlevelse på om lag 15 % etter KRT. En nyere studie har vist en 5-årsoverlevelse på vel 30 %. Kliniske eksperter SLV har vært i kontakt med, anslår at om lag 200 pasienter kan være aktuelle for behandling med durvalumab årlig.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. SLV har beregnet at lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft for denne populasjonen behandlet med BSC (ingen aktiv behandling) har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9-11 QALY.

Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Pasienter blir fulgt opp med kontroller (klinisk undersøkelse, CT med intravenøs kontrast) 1, 6, 12, 18 og 24 måneder etter avsluttet kurativ behandling. Deretter blir pasienten fulgt opp årlig t.o.m. år fem (klinisk undersøkelse og CT uten intravenøs kontrast). Durvalumab er tiltenkt en plass i behandlingsalgoritmen som konsoliderende behandling i opptil 12 måneder etter avsluttet KRT hos pasienter som har oppnådd stabil sykdom uten progresjon. I tillegg er det et krav at pasienten har et uttrykk av PD-L1 i $\geq 1\%$ av tumorcellene.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes per i dag ingen norsk klinisk praksis for behandling med durvalumab. Behandlingen i PACIFIC studien ble gitt som 10 mg durvalumab per kilo kroppsvekt, gitt som en intravenøs infusjon over 60 minutter hver 2. uke inntil progresjon, uakseptabel toksisitet eller maksimal behandlingstid på 12 måneder. Dette er i henhold til preparatomtalen, og regnes som relevant for norsk klinisk praksis.

Komparator

SLV mener at relevant komparator for denne metodevurderingen er tett oppfølging og monitorering (ingen aktiv behandling, BSC). Som tidligere beskrevet, følges pasientene i utgangspunktet opp i fem år.

Behandling av lokalavansert, inoperabel NSCLC, med sykdom som ikke har progrediert etter tidligere behandling med KRT

Behandling med durvalumab - Indikasjon

Durvalumab er indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 på $\geq 1\%$ av tumorcellene, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

Virkningsmekanisme

Durvalumab er et fullstendig humant, immunoglobulin G1 kappa monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80. Selektiv blokkering av PD-L1/PD-1- og PD-L1/CD80 interaksjonene forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering.

Dosering

Den anbefalte dosen av durvalumab er 10 mg/kg administrert som intravenøs infusjon i løpet av 60 minutter annenhver uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller i maksimalt 12 måneder. Det anbefales å fortsette behandlingen for klinisk stabile pasienter med innledende tegn på sykdomsprogresjon inntil sykdomsprogresjon er bekreftet.

Bivirkninger

De hyppigste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad, fra PACIFIC studien, var hoste, øvre luftveisinfeksjoner og utslett. Den hyppigste bivirkningen av grad 3-4 var pneumoni.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Firmaet har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk for å dokumentere relativ effekt. Relativ effektdata er hentet fra den sentrale studien PACIFIC. Denne studien lå til grunn for vurdering av den kliniske effekten ved utstedelse av markedsføringstillatelsen (MT).

PACIFIC var en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase 3-studie. I denne studien ble stabile pasienter (ikke-progrediert) tidligere behandlet med kjemoradioterapi (KRT) delt inn i to grupper: intervensjonsarmen fikk konsoliderende behandling med durvalumab i opptil 12 måneder etter KRT, og komparatorarmen fikk placebo. De ko-primære endepunktene i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Median oppfølgingstid var 14,5 måneder for PFS og 25,2 måneder for OS. Som et sekundært endepunkt ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet også samlet inn. I studien ble effektdata vurdert hver 8. uke i de første 12 månedene, deretter hver 12. uke. Median OS for intervensjonsarmen var ikke nådd ved datakutt. PFS og OS parametriseres og framskrives basert på KaplanMeier data fra denne studien. SLV mener at effekten er tilstrekkelig dokumentert.

Sikkerhet

Durvalumab var assosiert med en høyere insidens av immunmedierte bivirkninger. Majoriteten av pasientene opplevde en eller flere bivirkninger, men de fleste var av mild og forbigående art. Den samlede forekomsten av bivirkninger av grad 3-4 var 12,8 og 9,8 % i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. SLV bruker i sin analyse observerte bivirkningsrater direkte fra PACIFIC-studien. SLV vurderer at effekt og sikkerhet er godt nok dokumentert.

Helseøkonomi

Kostnadseffektivitet

Resultater fra SLVs hovedanalyse beskrives i *tabell 1 i metodevurderingsrapporten, og oppsummeres på side 5-7 i rapporten*. Økonomisk analyse beskrives nærmere i *kapittel 4, fra side 33 i rapporten*.

Merkostnad for durvalumab sammenliknet med BSC ved å bruke legemiddelets maksimale AUP er:
519 843 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
414 316 NOK per vunnet leveår.

AstraZeneca har tilbudt en rabattert pris for durvalumab (LIS AUP). Merkostnad for durvalumab sammenliknet med BSC ved bruk av rabatterte priser eks mva for alle legemidler er:

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

Parameterne som påvirker resultatene mest er:

- Legemiddelkostnad for durvalumab
- Valg av tidshorisont
- Modellering av effektdata (OS)
- Modellering av avtagende effekter
- Forholdet mellom OS og PFS hazards i modellen (safeguard-funksjonen).

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med durvalumab (Imfinzi®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 189 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelprisen for durvalumab er basert på maksimal AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene når legemiddelpriser er basert på LIS-AUP (inkl mva) vil være ■ millioner NOK inkl. mva.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over er det estimert at å behandle aktuelle pasienter med durvalumab (Imfinzi®) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 190 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelprisen for durvalumab er basert på maksimal AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene når legemiddelpriser er basert på LIS-AUP (inkl mva) vil være ■ millioner NOK inkl. mva.

SLV antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk durvalumab ved behandling av lungekreft (NSCLC) vil være om lag ■ millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnad for durvalumab sammenliknet med BSC ved bruk av rabatterte priser for alle legemidler er: ■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Usikkerhet i effektdata med henhold til en friskere pasientpopulasjon i studien, samt tidshorisont og usikkerhet om avtagende effekter er usikkerhetsmomenter i analysen. Disse er allikevel av mindre betydning i den innsendte modellen. Koblingen mellom PFS og OS gir størst utslag på utfallene i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket fremhever at denne koblingen, og fravær av mulighet for modellering uten koblingen, er et betydelig usikkerhetsmoment. Det er stor usikkerhet vedrørende ICER som modellen genererer.

Pristilbud

Sykehusinnkjøp har gjennom forhandlinger mottatt pristilbud 02.09.2019 fra Astra Zeneca for durvalumab til behandling av ikke-småcellet lungekreft. *Se notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS), datert 27. september 2019.*

SLV har i sin metoderapport for durvalumab oppdatert analysen for kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvens med den nye tilbudsprisen. Sykehusinnkjøp merker seg at dette er det eneste tilgjengelige immunterapi-legemiddel for denne lungekreft-indikasjonen.

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 SLV og notat fra Sykehusinnkjøp HF. Med tilbudt pris er behandlingen med durvalumab (Imfinzi®) kostnadseffektiv, gitt det absolutte prognosetap som er beregnet til 9-11 QALY. Det er stor usikkerhet knyttet til beregnet ICER. Durvalumab (Imfinzi®) er det eneste tilgjengelige immunterapi-legemiddelet for denne lungekreft-indikasjonen. Fagdirektørene anbefaler at durvalumab (Imfinzi®) kan innføres til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 ≥ 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

	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?	Ja. Prioritering mellom grupper.
10	Konklusjon: Bør RHF-ene innføre metoden?	Ja

	Metode	Kommentar
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	Nasjonale retningslinjer må oppdateres i tråd med beslutningen i Beslutningsforum.
12	Tilleggsinformasjon	

Tabell 1 Vurderinger fra fagdirektørene satt inn i matrise

Vedlegg og lenker:

1. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
2. Logg metodevurdering
3. Lenke til [Notat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler \(LIS\), datert 27. september 2019](#)
4. Lenke til rapport: [hurtigmetodevurdering - Statens Legemiddelverk](#)

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 10. oktober 2019

Sak til beslutning: ID2018_022 Durvalumab (Imfinzi) Behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft.

Herved oversendes en sak til beslutning: *ID2018_022 Durvalumab (Imfinzi) Behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft.*

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingen til gjennomgang. Alle medlemmene har den 10.10.2019 klarert at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

Med vennlig hilsen
Helene Örthagen

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

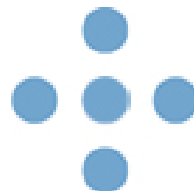
Hurtig metodevurdering

LOGG	
Forslag til metode innsendt/metodevarsel publisert på nyemetoder.no	19.03.2018
Metodevurdering bestilt av Bestillerforum RHF	23.04.2018
Kontakt med produsent opprettet	23.04.2018
Dokumentasjon mottatt	14.11.2018
Start metodevurdering	15.11.2018
Fageksperter kontaktet første gang	20.03.2019
Brukerrepresentant kontaktet første gang	
Sykehusinnkjøp HF kontaktet for første gang	19.03.2019
Dato for kontakt med retningslinjesekretariatet/krefthandlingsprogram, HDIR	
Dato for rapport sendt til eksterne fagfeller (gjelder rapporter fra FHI)	
Dato for rapport ferdigstilt	18.09.2019
Dato for rapport sendt til ekstern produsent	
Dato for rapport sendt til sekretariatet for Bestillerforum RHF	
Dato for klarert i Bestillerforum	10.10.2019
Dato mottatt i RHF-ene	10.10.2019
Dato for supplerende opplysninger	Bedt om 10.05.2019-mottatt 16.05.2019 Bedt om 20.06.2019-mottatt 26.06.2019
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	

Logg ID2018_022 Durvalumab (Infinzi®) til behandling av ikke-småcellet lungekreft

Totalt antall dager i påvente av dokumentasjon	
Totalt antall dager til saksbehandling ¹	307 dager, hvorav 12 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Reell saksbehandlingstid hos Legemiddelverket er 295 dager.

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



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 113 – 2019 Kommunikasjonsstrategi 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 oversendes sak ad. *Kommunikasjonsstrategi Nye metoder* til Beslutningsforum for nye metoder.

Fagdirektørene i de regionale helseforetakene har anbefalt at kommunikasjonsstrategien sendes til beslutning i Beslutningsforum for nye metoder.

Forslag til beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder godkjenner kommunikasjonsstrategi Nye metoder (evt. med de endringer som fremkom under behandling av saken)

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: utkast til Kommunikasjonsstrategi Nye metoder

Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 114-2019 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oversikt

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

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

Formål

Vedlagt følger oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert per 4. oktober 2019. Det er ferdigstilt ni nye metodevurderinger siden forrige oppdatering (merket med **gult**). I tillegg er det åtte «eldre» saker som det ikke er fattet beslutning på.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder per 4. oktober 2019 tas til orientering.

Stjørdal, 14. oktober 2019

Stig A. Slørdahl
administrerende direktør

Vedlegg: Ferdigstilte metodevurderinger, oversikt per 4. oktober 2019 – offentlig
utgave

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepreis	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakreft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekreft	877 000	Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja

	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakreft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakreft	630 000 - 830 000	Ja
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsinom	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkarsinom PDL1 positive og negative	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (GT3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, GT3 pasienter > 40 år som ikke kan bruke interferon og pasienter med dekompensert cirrhose.	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ja
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud

	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Ja, ved genotype 1
	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ja
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Nei
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ja
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Nei
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ja
	ID2017_012	Opdivo	Nivolumab	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_053	Yervoy+Opdivo komb.	Ipilimumab+ nivolumab	Malignt melanom	590 000	Ja
	ID2016_098	Xeljans	Tofacitinib	Revmatoid artritt	NA	Ja
	ID2016_013	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	639 000	Ja
	ID2016_030	Opdivo	Nivolumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2016_026	Darzalex	Daratumumab	Myelomatose, fra 3. linje	518 000 – 1 370 000	Ja
	ID2016_039	Kyprolis + deksametason	Karfilzomib	Myelomatose, fra 2. linje	1 800 000	Ja
	ID2016_021	Onyvide	Liposomal irinotekan	Pankreaskreft	1 400 000	Nei
	ID2016_001	Ninlaro	Iksazomib	Myelomatose, fra 2. linje	9 700 000	Nei
	ID2017_047	Lonsurf	Trifluridin/tipiracil	Kolorektalkreft, 3. linje	837 000	Ja
	ID2016_052	Afstyla	Lonococog Alfa	Hypo- eller afibrinogenemi	NA	Ja
	ID2017_046	Cabometyx	Kabozantinib	Avansert nyrecellekarsinom	1 400 000	Ja
	ID2017_052	Fibclot	Humant fibrinogen	Afibrinogenemi	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2017_011	Darzalex + Velcade	Daratumumab + bortezomib	Myelomatose		Ja
	ID2015_012	Cyramza	Ramucirumab	Ventrikkeltumor 2. linje		Nei
	ID2017_001	Spinraza	Nusinersen	Spinal muskelslætt	16 000 000 - 40 000 000	Nei, til nye pasienter
	ID2017_066	Maviret	Glekaprevir/pibrentasvir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	Ja
	ID2017_035	Vosevi	Sofosbuvir, velpatasvir og voxilaprevir	Hepatitt C, GT1-GT3	Kan inngå i LIS-anbud på like vilkår som øvrige DAA til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.	
	ID2016_070	Opdivo	Nivolumab	Hode-halskreft	640 000	Ja

	ID2017_005	Keytruda	Pembrolizumab	Hodgkins lymfom	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	Lungekreft. 2. linje, revurdering	1 040 000	Nei
	ID2016_091	Lartruvo	Olaratumab	Bløtvevssarkom	1 282 000	Nei
	ID2016_056	Kyntheum	Brodalumab	Psoriasis	NA	Ja, men avhengig av riktig pris i anbud
	ID2016_050	Zinplava	Bezlotuksumab	Clostridium difficile-infeksjon, forebygging	Dominant (netto helsegevinst og lavere kostnader)	Ja
	ID2016_064	Stelara	Ustekinumab	Crohns sykdom	NA	Nei*
	ID2016_055	Cinqaero	Reslizumab	Eosinofil astma	798 869	ja*
	ID2017_024	Kisqali	Ribosiklib	Metastatisk brystkreft	1 230 000	ja*
	ID2017_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	Follikulært lymfom	?	ja
	ID2017_003	Adcetris	Brentuximab vedotin	Hodgkins lymfom	646 000 NOK	ja
Ferdigstilt 2018						
	ID2016_045A	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 positiv	NA	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_051	Skilarence	Dimetylfumarat	Psoriasis	55 000	ja (inkl.LIS anbud)
	ID2017_060	Keytruda	Pembrolizumab	Blærekreft, "2. linje"	874 018	ja
	ID2017_058	Lenvima	Lenvatinib	Thyreoidakarsinom (DTC)	780 000*/750 000**	nei
	ID2016_095	Opdivo	Nivolumab	urotelkarsinom	NA*	ja
	ID2017_048	Ibrance	Palbociklib	Brystkreft*	NA**	ja***/nei****
	ID2017_006	Mavenclad	Kladribin	RRMS	NA*	ja
	ID2016_071	Refixia	Nonakog beta pegol	Hemofili B	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_090	Adynovi	Rurioktokog alfa pegol	Hemofili A	NA*	Innføres ikke nå (april 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2016_045B	Tecentriq	Atezolizumab	Lungekreft PD-L1 negativ	1 700 000	nei
	ID2017_065	Tremfya	Guselkumab	moderat til alvorlig psoriasis	NA	Innføres ikke nå (mai 18), men kan inngår i fremtidig anbud
	ID2015_059	Ocrevus	Okrelizumab	RMS	NA	nei**
	ID2016_046	Tecentriq	Atezolizumab	urotelialt karsinom	2 000 000	ja
	ID2017_064	Alecensa	Alectinib	NSCLC_ ALK positiv	1 490 000	ja
	ID2016_100	Ocrevus	Okrelizumab	PPMS	1 800 000	nei**
	ID2018_001	Keytruda	Pembrolizumab	urotelialt karsinom	NA*	na**
	ID2018_012	Symtuza	komb.preparat	HIV	NA	Ja (til anbud)
	ID2017_057	Bavencio	Avelumab	merkelcellekarsinom	NA*	Nei
	ID2017_074	Pentrox	methoxyflurane	akutt smerte	NA*	Nei
	ID2017_112	Ravicti	glyserolfenylbutyrat	ureasyklusdefekter	NA*	ja
	ID2017_023	RoActemra	tocilizumab	kjempecellearteritt	3 600 000	nei
	ID2017_084	Taltz	iksekizumab	psoriasisartritt	NA*	Ja til anbud

	ID2017_019	Zycadia	ceritinib	ALK positiv ca.pulm	NA	ja
	ID2015_055	Taltz	iksekizumab	Plakkpsoriasis	NA*	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_083	TAF/MEK	dabrafenib/trametinib	NSCLC	NA*	Nei
	ID2017_050	Revlimid	lenalidomid	myelomatose	NA*	ja, men med vilkår/avgrensing**
	ID2018_011	Fasenra	benralizumab	Eosinofil astma	NA*	nei
	ID2016_089	Nucala	mepolizumab	Eosinofil astma	900 000	ja frem til anbud og med vilkår.
	ID2017_118	Biktarvy	Biktegravir/emtricitabin/ tenofovi	HIV	NA*	Nei, man kan inngå i fremtidige anbud
	ID2016_068	Alofisel	darvadstrocel	Crohns sykdom	1 520 000	Nei
	ID2017_055	Dipixent	Dupilumab	atopisk dermatitt	1 550 000	Nei
	ID2017_113	Juluca	dolutegravir og rilpivirin	hiv	NA	Nei, men kan inngå i fremtid LISanbud
	ID2016_087	Besponsa	inotuzumab ozogamicin	ALL	590 000	ja
	ID2018_029	Xeljanz	tofacitinib	Ulcerøs kolitt	NA	ja, under forutsetning av deltagelse i neste anbud
	ID2016_054	Parsabiv	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	Lamzede	Velmanase alfa	alfa-mannosidose	14 millioner	nei
	ID2018_057	Tagrisso	Osimertinib	ikke-småcellet lungekreft med T790M-mutasjon	1, 14 millioner	nei
	ID2016_048	Scenesse	Afamelanotide	erytropoietisk protoporfyri	na*	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***
	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	Levometaanon	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	voncog 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	hypofosfateremi	> 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	ikke besluttet enda
	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	ikke besluttet enda
	ID2018_027	Verzenio	Abemaciclib i kombinasjon med	brystkreft	na	ja*
	ID2017_025	Rydapt	midostaurin	FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML)	620 000	ikke besluttet enda
	ID2017_053	Rydapt	midostaurin	fremskreden systemisk mastocytose (ASM)	NA	ikke besluttet enda
	ID2018_031 FINOSE	Tecentriq	Atezolizumab i kombinasjon med	NSCLC, førstelinje	1, 2 mill*	ikke besluttet enda
	ID2019_011	Jorveza	Budesonid smeltetabletter	eosinofil øsofagitt	na	ja
	ID2017_087	Mylotarg	Gemtuzumab ozogamicin	AML	490 000*	ikke besluttet enda
	ID2018_130	Skyrizi	Risankizumab	moderat til alvorleg plakkpsoriasis	na	ja*
	ID2018_066	Hemlibra	emicizumab	hemofili A, profylakse	na	ikke besluttet enda

	ID2018_034 FINOSE	Xtandi	enzalutamide	ca prostata	na	ikke besluttet enda
	ID2019_037	Stelara	ustekinumab	UC	na	ja*
	ID2018_020	damoctocog alfa pegol	Jivi	hemofili A	na	ikke besluttet enda
	ID2018_022	durvalumab	Imfinzi	NSCLC	520 000	ikke besluttet enda
	ID2018_094	dakomitinib	Vizimpro	NSCLC EGFR +	890 000	ikke besluttet enda
	ID2017_086	brigatinib	Alunbrig	NSCLC ALK +	na	ikke besluttet enda
	ID2019_022	nivolumab	Opdivo	NSCLC revur. PDL1 neg	na	ikke besluttet enda
	ID2018_090	palbociklib	Ibrance	ca mammae	1 300 000	ikke besluttet enda
	ID2019_005	ribosiklib	Kisquali	ca mammae	1 400 000	ikke besluttet enda
	ID2019_007	ribosiklib	Kisqualia	ca mammae	1 400 000	ikke besluttet enda
	ID2017_059	niraparib	Zejula	underlivskreft	na	ikke besluttet enda



Møtedato: 21. oktober 2019

Vår ref.:
2019/33

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

Sak 115 - 2019 Eventuelt