

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Gunn Fredriksen, Helse Midt-Norge RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 29. oktober 2021

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

ID2019_119: Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av solide tumorer ved NTRK-fusjonspositiv kreft

Bakgrunn

Det vises til metodevurdering fra SLV der fullstendig tittel på bestillingen er: ID2019_119: Entrectinib (Rozlytrek) til behandling av pasienter over 12 år som har lokalavansert eller metastatisk kreft med NTRK-fusjonspositive solide svulster hvor pasienten ikke har noen andre tilfredsstillende alternativer, ikke har mottatt tidligere behandling med NTRK-hemmer, eller til pasienter med NTRK-fusjonspositiv svulst hvor der kirurgisk reseksjon forventes å kunne resultere i alvorlig morbiditet.

Dagens standardbehandling avhenger av type svulst og histologisk opphav. Dette kan innebære «best supportive care», og for noen svulster kan det innebære kjemoterapi med begrenset effekt.

Legemiddelverket skriver i sin rapport at «*når det gjelder prioriteringskriteriene, kunne Legemiddelverket hverken evaluere nytten eller kostnadseffektiviteten til entrectinib. Dette skyldes manglende evidens for den relative effekten av entrectinib sammenlignet med støttende behandling. Legemiddelverket har valgt å beskrive alvorligheten, i stedet for å kvantifisere den. Legemiddelverket antar likevel at pasienter med NTRKfusjonspositiv kreft vil i gjennomsnitt tape omtrent 20 QALYs. Dette estimatet er en antagelse, og må tolkes med forsiktighet.*»

Det er også gjennomført metodevurdering av entrectinib til behandling av ROS1 positiv NSCLC. Det vises til eget prisnotat for ID2019_115.

Pristilbud

Roche Norge AS har 24.09.2021 etter prisforhandling tilbudt følgende (midlertidige) priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
186211	Rozlytrek 100 mg 30 stk	11555,90 NOK	
180236	Rozlytrek 200 mg, 90 stk	69154,00 NOK	

Dette tilsvarer en månedskostnad på [REDACTED] med tilbudt LIS-AUP. Månedskostnaden er beregnet med dosering 600 mg en gang daglig i henhold til SPC. Årskostnaden for Rozlytrek er om lag [REDACTED] NOK LIS-AUP.



Kostnadseffektivitet

Dette er den første målrettede behandlingen til pasienter med NTRK fusjonspositiv kreft. NTRK fusjon forekommer svært sjeldent i vanlige kreftformer (mens i enkelte sjeldne kreftformer kan NTRK fusjon være diagnostisk). I henhold til metodevurderingsrapporten, vil det antagelig være nødvendig å teste 300 pasienter med solide tumorer for å finne en pasient med NTRK fusjon. Legemiddelverket har ikke kunnet beregne kostnadseffektivitet for den tumoragnostiske indikasjonen basert på den innsendte helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket identifiserte tre vesentlige mangler ved dokumentasjonsgrunnlaget i sin rapport:

1. Ukjent prognostisk verdi av NTRK-fusjoner: Effekten av dagens standardbehandling blant pasienter som har en NTRK-fusjon har ikke blitt dokumentert.
2. Ukjent størrelse av behandlingseffekten: Effektestimatene er svært usikre på grunn av den lille og svært heterogene pasientpopulasjonen som ble studert.
3. Ukjent overførbarhet til norsk klinisk praksis: Det er stor usikkerhet knyttet til om data fra pasientene i studiene kan overføres til norsk klinisk praksis.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket skriver at «*det er ikke kjent hvor mange pasienter med NTRK-fusjonspositive solide svulster som vil bli behandlet med entrectinib dersom det blir innført i Norge. Forekomsten av NTRK-fusjoner anslås til omtrent 0,3 % av alle solide tumorer. Dette innebærer at omtrent 300 pasienter må testes for å finne én pasient med NTRK-fusjon. Basert på de tilgjengelige dataene, antar vi at pasienter med NTRK-fusjoner vil bli behandlet med entrectinib i omtrent 12 måneder. Dersom alle pasienter med NTRK-fusjoner egnet for behandling med entrectinib blir identifisert, antar Legemiddelverket at mellom 20 og 50 pasienter vil kunne motta entrectinib årlig når «next generation sequencing» (NGS) har blitt tatt i bruk*»

Dersom 20 pasienter per år får entrectinib vil det koste i underkant av [REDACTED]
Dersom 50 pasienter per år får entrectinib vil det koste i underkant av [REDACTED]

Alternativ prisavtale

Bakgrunn

I metodevurderingen fra Legemiddelverket framgår det at kostnadseffektiviteten for entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster ikke er kjent. Sykehusinnkjøp mener at det i dette konkrete tilfellet kan være grunnlag for en alternativ prisavtale. Sykehusinnkjøp vurderer at en løsning med lav pris kan bidra til å gjøre dette legemiddelet tilgjengelig i en midlertidig fase. Det innebærer at prisen på entrectinib starter på et lavt nivå og at leverandøren forplikter seg til å levere ny dokumentasjon dersom det skal vurderes en prisøkning på et senere tidspunkt.

Konseptgodkjenning

Beslutningsforum gav 21.06.2021 sin tilslutning til at Sykehusinnkjøp kunne forhandle med Roche Norge AS om en midlertidig avtale for Rozlytrek med bakgrunn i følgende anbefaling fra fagdirektørene:

1. Interregionalt fagdirektørmøte ber Sykehusinnkjøp om å fremforhandle en avtale med Roche som muliggjør midlertidig finansiering av entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster. Det skal beskrives hvilke data som eventuelt skal samles inn.
2. Kostnadseffektiviteten for entrectinib ved NTRK fusjonspositive svulster er ikke kjent, og usikkerheten er stor. Prisen for entrectinib skal være en lav pris, dvs. en lavere pris enn tilbudt pris, i perioden som omfattes av midlertidig finansiering. Beslutningsforum fatter en ordinær beslutning når ny metodevurdering foreligger basert på ettersendte data. Prisen



vrderes da på nytt, og kan eventuelt økes dersom beregninger av kostnadseffektivitet tilsier det.

3. Det skal være en og samme pris for entrektinib til alle indikasjoner i tidsrommet for midlertidig finansiering.

Punkt 1 i konseptgodkjenningen betinger at avtalen utformes slik at noen av utfordringene som skyldes mangelfull dokumentasjon (se avsnitt om kostnadseffektivitet over) kan imøtegå.

I sitt pristilbud har Roche levert en beskrivelse av de data som de mener kan fremskaffes senere for å belyse kostnadseffektiviteten av Rozlytrek ved NTRK fusjonspositive svulster. Legemiddelverket ble forelagt denne beskrivelsen 29.09.2021 og konkluderte med følgende i et separat notat (se vedlegg 1):

Legemiddelverket konkluderer med at beskrivelsen av de dataene som Roche skal levere til en revurdering i 2023 ikke er tilstrekkelig detaljert til å foreta en reell vurdering av hvorvidt disse dataene vil gi grunnlag for å etablere en IKER. Det er knyttet stor usikkerhet til den foreslåtte eksterne kontrollen, og hvorvidt den vil generere data representative for en NTRK populasjon behandlet iht. dagens standard. Vurderingen er kun basert på den beskrivelsen av data som Roche har levert til Sykehusinnkjøp 24. september 2021.

Punkt 2 i konseptgodkjenningen betinger en lavere pris. Roche har tilbudt en (midlertidig) pris som innebærer [redacted] rabatt, og som er [redacted] lavere enn pristilbudet som forelå ved tidspunktet for konseptgodkjenningen. Pristilbudet gjelder alle indikasjoner for entrektinib, jf. punkt 3 i konseptgodkjenningen.

Sykehusinnkjøp sin vurdering av foreslåtte avtale

I utgangspunktet burde en midlertidig innføring betinge at det skal være mulig å konkludere at ny informasjon vil kunne gi grunnlag for å etablere en IKER ved revurdering. Vi viser til Vedlegg 1 Notat fra Legemiddelverket for vurdering av data Roche tilstreber å levere. Sykehusinnkjøp mener imidlertid at det er særlig to forhold som trekker i retning av at det bør fattes en beslutning om midlertidig innføring i denne saken.

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted] Dette vil også være i tråd forslagene om prisløsninger som ble foreslått i rapporten om [Utredning og implementering av ordninger for midlertidig innføring og revurdering av nye metoder i Nye metoder for å tilrettelegge for innføring av persontilpasset medisin i tjenesten.](#)

[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]



Utforming av foreslått avtale

Sykehusinnkjøp og Roche er enige om forslag til avtaletekst som kan benyttes ved en eventuell positiv beslutning. Avtalen tar utgangspunkt i en standard rammeavtale med et tillegg som regulerer midlertidighet:

Prisene oppgitt i Bilag 1 er midlertidige priser som ikke kan justeres opp uten at det foreligger en ny beslutning i Beslutningsforum ref. punkt 3.1. En høyere pris forutsetter at Statens legemiddelverk (SLV) har kunnet foreta en metodevurdering av avtalepreparatet til behandling av NTRK basert på mottatt dokumentasjon fra Leverandør som sannsynliggjør at legemiddelet er kostnadseffektivt også med en høyere pris. Denne prisen må også være kostnadseffektiv for ROS1-positiv NSCLC. Dette betyr at dokumentasjonen som gjelder NTRK fra Leverandør må vurderes av SLV til å være tilstrekkelig for å sannsynliggjøre størrelsen på en ICER, som da vil danne grunnlag for Beslutningsforum sin vurdering av om prioriteringskriteriene er oppfylt med ny pris for begge indikasjonene. For at SLV skal kunne beregne en ICER må det i utgangspunktet fremlegges dokumentasjon på en NTRK kontrollpopulasjon behandlet med dagens standardbehandling, matchet på hovedinklusionskriteriene og justert for viktige prognostiske kovariater. Dette for å bl.a. kunne redusere usikkerheten rundt prognostisk verdi av NTRK og hvorvidt data er generaliserbar til norsk klinisk praksis, samt gi et bedre bilde av effektdurasjonen av entrectinib for pasientene med positiv NTRK-fusjonsgen. Leverandøren vil tilstrebe å oversende tilstrekkelig dokumentasjon innen utgangen av 2023.

Dette er ikke til hinder for at Beslutningsforum fatter en ny beslutning på bakgrunn av tilgjengelig informasjon til ethvert gjeldende tidspunkt. Dette kan f.eks. være aktuelt dersom mottatt dokumentasjon fra Leverandør ikke anses av SLV til å være tilstrekkelig til å beregne ICER, eller Leverandør ikke oversender dokumentasjon som planlagt.

Betydning for fremtidig anskaffelse

Entrectinib var i onkologikonkurransen for 2021/2022 ansett som faglig likeverdig med larotrectinib for tumorer som uttrykker nevrotrofisk tyrosinreseptor kinase (NTRK)-genfusjon. Dersom entrectinib besluttet innført på møtet i Beslutningsforum 22. november, kan det forskrives fra 01.01.2022 da prisen først kan gjelde fra denne dato.

Informasjon om refusjon av entrectinib (Rozlytrek) i andre land

Sverige 21.05.2021: Rozlytrek ingår i högkostnadsskyddet med begränsning Rozlytrek (entrectinib) ingår i högkostnadsskyddet med begränsad subvention från och med den 21 maj 2021.

Begränsningen innebär att Rozlytrek endast subventioneras för

- 1) behandling av vuxna och barn från 12 års ålder och äldre med solida tumörer som uttrycker en neurotrofisk tyrosinreceptorkinas genfusion, som har en sjukdom som är lokalt avancerad, metastaserad eller när kirurgisk resektion sannolikt leder till svår morbiditet, som inte tidigare har fått en NTRK-hämmare, som inte har några tillfredsställande behandlingsalternativ samt
- 2) för behandling av vuxna patienter med ROS1-positiv, avancerad icke-småcellig lungcancer som inte tidigare behandlats med ROS1-hämmare.



Danmark 24.03.2021: Medicinrådet anbefaler ikke entrectinib til behandling af patienter med NTRK-fusion-positiv kræft, fordi udgifterne til behandlingen er for høje i forhold til den påviste effekt. Datagrundlaget er meget sparsomt og ikke godt nok til, at Medicinrådet kan udtale sig sikkert om lægemidlet. På den baggrund finder Medicinrådet, at omkostningerne forbundet med at indføre entrectinib som standardbehandling er for høje.

England (NICE) 12.08.202: Entrectinib is recommended for use within the Cancer Drugs Fund as an option for treating neurotrophic tyrosine receptor kinase (NTRK) fusion-positive solid tumours in adults and children 12 years and older if:

- the disease is locally advanced or metastatic or surgery could cause severe health problems and
- they have not had an NTRK inhibitor before and
- they have no satisfactory treatment options.

It is recommended only if the conditions in the managed access agreement for entrectinib are followed.

Oppsummering

Sykehusinnkjøp mener at det i dette konkrete tilfellet kan være grunnlag for en alternativ prisavtale som innebærer en løsning med lav pris inntil Roche eventuelt kan levere dokumentasjon som tilsier at entrectinib kan ha en høyere pris.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Erik Sagdahl
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	08.01.2021	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	25.11.2020	17.08.2021
Prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp	17.03.2021	24.09.2021
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp	29.10.2021	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp	295 dager hvorav 108 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 187 dager, hvorav deler av saksbehandlingstiden er knyttet til konseptgodkjenning hos RHF ifm. alternativ prisavtale.	

Vedlegg 1: Notat fra Legemiddelverket