

Legemiddelet ivaktafor for cystick fibrose og ordningen med individuell refusjon

Notat fra Kunnskapssenteret
Juni 2014

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavs plass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Notat: ISBN 978-82-8121-861-1

Juni 2014

Tittel	Legemiddelet ivakaftor for cyctisk fibrose og ordningen med individuell refusjon
English title	The drug ivacaftor for cystic fibrosis and the individual reimbursement scheme
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Magne Nylenna, direktør
Forfattere	Wang, Hege, seniorrådgiver, Høymork, Siv Cathrine, avdelingsdirektør
ISBN	978-82-8121-861-1
Notat	Juni – 2014
Prosjektnummer	9980
Publikasjonstype	Notat
Antall sider	24
Oppdragsgiver	Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten
Emneord(MeSH)	Cystic fibrosis; Reimbursement Mechanisms; Decision Making; Drug Costs; Technology assessment; Biomedical; Policy Making
Sitering	Wang H, Høymork SC. Legemiddelet ivakaftor for cyctisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Notat 2014. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Kunnskapssenteret er formelt et forvaltningsorgan under Helse- direktoratet, men har ingen myndighetsfunksjoner og kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, juni 2014

Innhold

INNHold	2
FORORD	3
SAMMENDRAG	4
SUMMARY	5
HOVEDPROBLEMSTILLINGER	6
BAKGRUNN	7
Utredning av saken	7
Om sykdommen	7
Organisering av CF-omsorgen i Norge	9
Sjeldne sykdommer, orphan drugs og rådets tidligere behandling	9
Individuell refusjon (blåreseptforskriftens §3)	10
OM TILTAKET	12
Kunnskapsgrunnlag – effekt og sikkerhet	12
Helseøkonomi	14
Norsk praksis for ivakaftor	14
Etiske vurderinger	15
Erfaringer fra andre land	15
DRØFTINGSMOMENTER	16
Om systematikk i innføring av nye metoder	16
Tiltaket sett i lys av prioriteringskriteriene	16
Andre prioriteringshensyn	17
Delt finansiering og alternativkostnad	18
Om kunnskapsgrunnlaget og effekt i klinisk bruk	19
Om industriens rolle	20
REFERANSER	21

Forord

Dette notatet er en sammenfatning av Kunnskapssenterets faglige utredning av en problemstilling for Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten. Rådet er oppnevnt av Helse- og omsorgsdepartementet og har ifølge sitt mandat som formål å bidra til

- mer helhetlige tilnærming til problemstillinger om kvalitet og prioritering
- dialog og felles problem- og situasjonsforståelse mellom aktørene i helse- og omsorgstjenesten

Den faglige utredningen ble presentert for rådet i møte 7. april 2014.

Et sammendrag av rådets diskusjon og tilråding fins på rådets hjemmeside www.kvalitetogprioritering.no

Siv Cathrine Høymork
Avdelingsdirektør

Hege Wang
Seniorrådgiver

Sammendrag

Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering drøftet 7. april 2014 innføring av et kostbart legemiddel (ivakaftor, Kalydeco ®) for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Dette er en sammenfatning av Kunnskapssenterets faglige utredning.

Saken ble foreslått for rådet av klinisk etikkomité i Helse Bergen og presentert av førsteamanuensis Ingrid Miljeteig (juni 2013). Den er i stor grad knyttet opp mot problemstillinger rundt legemidler for sjeldne tilstander («orphan drugs») og mot grenseverdi for offentlig betalingsvilje. Saken berører flere sentrale prioriteringsutfordringer.

Cystisk fibrose (CF) er en medfødt, arvelig og progressiv sykdom som særlig rammer lungene og tarmfunksjonen. CF er en sjelden sykdom, og i underkant av 300 mennesker har sykdommen i Norge. Det er utviklet et nytt legemiddel, ivakaftor, til behandling av en meget liten undergruppe CF-pasienter. Effekt og sikkerhet av ivakaftor er studert i to randomiserte, dobbelt-blindede, placebokontrollerte kliniske studier, hvor pasientene er fulgt opp i 48 uker. Resultatene er gode, blant annet på lungesyntomer, men man vet ikke om levetiden forlenges. Legemiddelet skal tas hele livet i tillegg til annen behandling og koster om lag 2,5 millioner NOK per pasient per år. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) er i Sverige estimert til mellom 3,5 millioner og 10,4 millioner SEK. I Norge får pasientene dekket behandlingen via ordningen med individuell refusjon. Det gjøres nå (juni 2014) ingen vurdering av kostnadseffektivitet når søknader om refusjon etter denne ordningen behandles, men dette er for tiden til vurdering i Helse- og omsorgsdepartementet.

Tittel:

Legemiddelet ivakaftor for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon

Publikasjonstype:

Notat

- Dette er en sammenfatning av Kunnskapssenterets faglige utredning

Hvem står bak?

Kunnskapssenteret har skrevet rapporten på oppdrag fra Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering

Summary

The national council for priority setting in health care discussed a case on the introduction of a costly drug (ivakaftor, Kalydeco ®) for treating cystic fibrosis and the individual reimbursement scheme on April 7 2014. This is a summary of the paper the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services wrote on the issue.

The case was introduced to the council by the clinical ethical committee in “Helse Bergen”, and presented by Ingrid Miljeteig (June 2013). The case links to issues like orphan drugs (drugs for rare conditions) and willingness-to-pay thresholds. It addresses several relevant priority setting challenges.

Cystic fibrosis (CF) is a congenital, inherited progressive disease that mainly affects the lungs and bowel function. CF is a rare disease, and less than 300 people have the disease in Norway. A new drug, ivakaftor, is developed for treatment of a very small subset CF patients. Efficacy and safety of ivakaftor have been studied in two randomized, double blind, placebo-controlled clinical trials in which patients were followed for 48 weeks. The results are good; including improved pulmonary function, but it is not known whether life is prolonged. The drug should be taken lifelong in addition to other treatments, and costs about 2.5 million NOK per patient per year. Swedish estimates of cost per quality adjusted life year (QALY) gained is between 3.5 million and 10.4 million SEK. In Norway, the relevant patients get the treatment funded through the individual reimbursement scheme. As of now (June 2014), no assessment of cost-efficiency is performed when applications for reimbursement under this scheme is assessed. However, this is currently under review by the ministry of health and care services.

Hovedproblemstillinger

- Hvordan skal de ulike prioriteringskriteriene vektet mot hverandre når tilstanden er svært alvorlig, effekten av tiltaket god, og kostnadene svært høye?
- Er det problematisk at kostnadseffektivitet ikke vurderes i ordningen med individuell refusjon?
- Bør kostbare tiltak for sjeldne sykdommer vurderes nasjonalt før innføring i helse-tjenesten og i så tilfelle av hvilken organisasjon og på hvilket tidspunkt?

Notatet berører flere sentrale prioriteringsutfordringer, som grenseverdi for offentlig betalingsvilje og sjeldenhet som prioriteringskriterium. Disse problemstillingene er også relevante for det regjeringsoppnevnte Norheimutvalget, som skal gjennomgå gjeldende prinsipper for prioritering. Utvalget er blant annet bedt om å vurdere hvordan kriteriet kostnadseffektivitet skal brukes ved prioriteringsbeslutninger, og om sjeldne sykdommer skal være et eget kriterium (1).

Bakgrunn

I møtet 10. juni 2013 behandlet Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse- og omsorgstjenesten en vignett om innføring av et kostbart legemiddel (ivakaftor, Kalydeco ®) for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Rådet vedtok å drøfte problemstillingen. Klinisk etikkomité i Helse Bergen var forslagsstiller, og vignetten ble presentert av førsteamanuensis Ingrid Miljeteig. I møtet ble det pekt på at saken i stor grad er knyttet opp mot problemstillinger rundt såkalte «orphan drugs», legemidler for sjeldne tilstander og mot grenseverdi for offentlig betalingsvilje. Det ble også pekt på Norges rolle og ansvar for å sikre et marked der legemidlene kan prøves videre ut. Dette notatet er en sammenfatning av den faglige utredningen, som ble gjort av rådets sekretariat. Sekretariatet er lagt til Nasjonalt kunnskapscenter for helsetjenesten.

Utredning av saken

Sekretariatet har i utredningen hatt bistand fra Norsk senter for cystisk fibrose (Oslo Universitetssykehus), Norsk forening for cystisk fibrose (brukerorganisasjon), klinisk etikkomité i Helse Bergen HF, overlege Birger Lærum ved lungeavdelingen i Helse Bergen HF, fagdirektørene ved de regionale helseforetakene og ansvarlige ved CF-registrene i Sverige og Danmark. Siden saken gjelder en meget sjelden tilstand, finnes det et begrenset antall studier om effekt av tiltaket. En svensk helseøkonomisk vurdering fra januar 2014 referer og bygger på de to randomiserte kontrollerte kliniske studiene som foreligger. Dette utgjør det vitenskapelige kunnskapsgrunnlaget.

Om sykdommen

Cystisk fibrose (CF) er en alvorlig medfødt, arvelig og progressiv sykdom som særlig rammer lungene og tarmfunksjonen. Sekretet i luftveier og fordøyelsesorganer har endret saltinnhold og er seigere enn normalt. Pasientenes plager er hovedsakelig fra luftveiene, ofte med hyppige kroniske bakterielle infeksjoner. Forløpet av sykdommen og leveutsiktene er særlig avhengig av hvor godt luftveiene behandles. Noen pasienter har en mildere sykdomsutvikling. Behandlingen er krevende, med lungedre-

nasje 1-2 ganger daglig, intensiv inhalasjonsbehandling og eventuelt annen medikamentell behandling som intravenøs antibiotikabehandling. Svært syke pasienter med CF (forventet gjenværende levetid 1-2 år) kan være aktuelle for lungetransplantasjon. 95 % av CF-pasientene dør av lungesykdom.

Det medisinske begrepet FEV₁^a omtales i dagligtale som lungefunksjon. Verdien av en pusteprøve sammenliknes med verdien hos friske av samme kjønn, høyde og alder, og presenteres som prosent av forventet. Normalområdet regnes som 80 - 120%, men fysisk funksjon er vel så avhengig av treningsnivå og kondisjon som igjen avhenger mest av hvor «hjertetrent» man er. Det er typisk ved CF at lungefunksjonen kan holde seg i normalområdet inntil småbarns-/skolealderen, men så gradvis bli svekket, demonstrert ved stadig lavere prosenttall for FEV₁. Friske personer og CF-pasienter med veldig mild sykdom kan beholde sitt prosenttall gjennom store deler av livet. CF-pasienter som tar omfattende egenbehandling med inhalasjon av bronkiespasmeløsende medisin (vanlig astmamedisin) og slimløsende sterkt (hypertont) saltvann, følger lungefysioterapibehandling og trening kan også opprettholde en god lungefunksjon gjennom livet. Da inhalasjon med sterkt saltvann ble innført som behandling ved CF, var effektmålet hos CF-pasienter nettopp et løft i FEV₁ på opptil 10-12%.

Informasjon og opplæring er en svært viktig del av CF-omsorgen. Pasientene læres opp til selv å utføre lusedrenasje, trening, håndtere inhalasjonsapparater og mange andre spesialprosedyrer hjemme. Bedringer i behandlingen har ført til en radikal forbedring i leveutsiktene. Tidligere hadde sykdommen høy dødelighet i barnealder. Forventet levealder for en pasient som fødes med CF i dag, nærmer seg 50 år, under forutsetning av tidlig og god livslang behandling (2). Det er også blitt vanligere at kvinner med CF blir gravide.

CF er en sjelden sykdom, og i underkant av 300 mennesker har sykdommen i Norge^b. CF inngår nå i programmet for nyfødtscreening, og det blir født om lag 10-11 barn med CF i Norge hvert år. Sykdommen skyldes nedarvede mutasjoner i et spesielt gen. Kjennskapet til genetiske forhold ved cystisk fibrose har økt vesentlig de siste årene, og nå er det registrert mer enn 1600 mutasjoner (varianter). Mutasjonene fører på ulike måter til feil i et protein som heter CFTR^c. En av de vanligste (ca. 70%) mutasjonene i Norge kalles $\Delta F508$, mens en sjeldent forekommende variant kalles G551D. Det kan være viktig for familiemedlemmer som vet at det finnes CF i

^a Forced Expiratory Volume (FEV₁) er et mål på lungefunksjon og måler hvor mye luft pasienten kan puste ut under det første sekundet etter full innånding.

^b Tall fra Norsk senter for cystisk fibroses navneregister 1.1.2011 viser 283 pasienter.

^c Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. Proteinnet sørger for klorkanalfunksjon gjennom cellemembranen.

nær familie, å finne ut om de er bærere av kjente mutasjoner eller ikke, og det er mulig å testes for dette.

Organisering av CF-omsorgen i Norge

Norsk senter for cystisk fibrose (NSCF) er en nasjonal kompetansetjeneste for personer med CF, deres familier og helsetjenesten. Senteret ligger ved Oslo universitetssykehus (OUS). Nyfødtscreeningen gjøres også ved OUS. Norsk senter for cystisk fibrose ved OUS og Haukeland universitetssykehus samarbeider med Nyfødtscreeningen om ivaretagelse av spedbarn som er screening positive for CF.

Pasienter med CF får tilbud om behandling og oppfølging både ved universitetssykehus i sine helseregioner og ved Norsk senter for cystisk fibrose. Mye av dagens behandling av pasienter med CF bygger på internasjonale konsensusrapporter, men individuelle vurderinger og terapivalg er imidlertid nødvendige (3). Etter hva sekretariatet har brakt på det rene, er det ikke utarbeidet norske nasjonale faglige retningslinjer eller omforente behandlingsveiledere. Brukerorganisasjonen Norsk forening for cystisk fibrose har i samarbeid med sitt fagråd utarbeidet «CF-permen» som inneholder mye informasjon, også om behandling.

Det er ikke etablert et nasjonalt medisinsk kvalitetsregister for CF.

Sjeldne sykdommer, orphan drugs og rådets tidligere behandling

En sjelden medisinsk tilstand er i Norge definert som «medfødte og kroniske tilstander med mindre enn 100 kjente tilfeller per million innbygger (1/10000)» (4). I Norge betyr det at en forekomst på mindre enn 500 personer vurderes som sjeldent. Legemidler til bruk ved sjeldne tilstander kalles ofte for orphan drugs. Både USA og EU har særskilte regelverk for å stimulere utviklingen av legemidler for sjeldne sykdommer. I drøftingen av vignetten ble det understreket at det er viktig å sikre at det fortsatt utvikles legemidler for de helt små sykdomsgruppene. Det ble også pekt på Norges rolle og ansvar for å sikre et marked der legemidlene kan prøves videre ut.

Rådet drøftet prioritering tiltak for sjeldne sykdommer i 2009 og 2010 (5). I et av dokumentene står det «de høye kostnadene er oftest det springende punkt når behandling av sjeldne tilstander diskuteres internasjonalt. Kostnadene ved å utvikle et legemiddel for en sjelden sykdom kan være betydelige. I tillegg påvirkes prisfastsettelsen i markedet av at volumet som kan omsettes, med nødvendighet blir lite når sykdommen er sjelden. Dette kan resultere i at få legemidler for sjeldne sykdommer vil bli vurdert til å være «kostnadseffektive».» Rådet mente, etter inngående diskusjoner, at «behandlingsmetoder for sjeldne sykdommer skal vurderes i tråd med § 2

i Prioriteringsforskriftens krav om en samlet vurdering av tilstandens alvorlighet, av dokumentert forventet nytte av helsehjelpen og av rimeligheten i forholdet mellom kostnadene og tiltakets effekt». Videre ba rådet Helsedirektoratet behandle sjeldenfeltet spesielt i sin veileder for helseøkonomisk evaluering.

I høringsutgaven av veilederen ble prioritering av sjeldne sykdommer drøftet utførlig i et eget vedlegg (6). Det ble anbefalt at de tre primære prioriteringshensynene alvorlighetsgrad, nytte og kostnadseffektivitet skulle ivareta behovet for rettferdig prioritering av tiltak også rettet mot sjeldne sykdommer. Sjeldenhet ble således ikke ansett som et selvstendig prioriteringshensyn. Rådet støttet dette i sitt vedtak i møtet den 19. september 2011 da høringsutgaven ble forelagt rådet. I den endelige versjonen av veilederen, som er vesentlig kortere enn høringsutkastet, er ikke sjeldenfeltet viet like stor oppmerksomhet, men konklusjonen og rådets diskusjon er omtalt. På rådsmøtet 10. juni 2013 presenterte rådsmedlem Robberstad en oversikt som viste at betalingsviljen er større for sjeldne enn for vanlige tilstander når det gjelder legemidler. Denne er senere publisert og drøftet i en kronikk i Tidsskriftet (7). Norheimutvalget har fått som et av punktene i sitt mandat å vurdere sjeldenhet som prioriteringskriterium. I en nyere kronikk i Tidsskriftet (8) argumenterer Heiberg for at sjelden sykdom bør tillegges selvstendig vekt ved prioriteringer.

Individuell refusjon (blåreseptforskriftens §3)

Blåreseptordningen består av forhåndsgodkjent og individuell refusjon (9). Dersom et legemiddel ikke er forhåndsgodkjent og kan skrives direkte på ”blå resept” etter blåreseptforskriftens § 2, kan legen på vegne av bruker søke Helseøkonomiforvaltningen (HELFO) om individuell refusjon etter § 3a eller § 3b (10). Individuell refusjon er et sikkerhetsnett for å sikre hele befolkningen tilgang til nødvendige legemidler. Ordningen ivaretar primært mindre brukergrupper og enkeltindivider. For legemidler som har markedsføringstillatelse for aktuell bruk, stilles det ikke ytterligere krav om effektdokumentasjon.

Rådet ble orientert om ordningen med individuell refusjon i møtet 10. juni 2013 av avdelingsdirektør Erik Hviding i Helsedirektoratet. Orienteringen var en del av saken om «Grenseverdi for offentlig betalingsvilje for effekt av tiltak i helsetjenesten» (11). Målsetningen er at ordningen skal refundere utgifter til legemidler som gir sikker helsegevinst for pasienten, og har god effekt i forhold til kostnadene. Hviding påpekte at dagens kriterier for stønad ikke er helt overlappende med gjeldende prioriteringskriterier, og problematiserte at det ikke stilles krav om kostnadseffektivitet i dagens ordning med individuell refusjon.

Helse- og omsorgsdepartementet arbeider for tiden med endringer i blåreseptforskriften og sendte 7. oktober 2013 ut et høringsnotat med tittel «Endringer i blåreseptforskriften – nytt system for stønad til legemidler etter individuell søknad» (12). Høringsfristen gikk ut 15. januar 2014. Det foreslås å innføre fire grunnvilkår for individuell stønad knyttet til 1) sykdommens alvorlighet, 2) legemiddelets effektdokumentasjon, 3) behandlingens kostnadseffektivitet og 4) behandlingens varighet. Departementets forslag er for øvrig i stor grad i overenstemmelse med Helsedirektoratets rapport fra 2009 (13). Høringsinnspillene ligger på departementets hjemmeside, og flere av rådsmedlemmene har uttalt seg gjennom sine organisasjoner.

Det vedgår også saken at Stortinget har bedt regjeringen utarbeide en legemiddelmelding med ny, helhetlig gjennomgang av hele legemiddelpolitikken. Regjeringen tar sikte på å legge fram en legemiddelmelding våren 2015.

Om tiltaket

Ivakaftor er et legemiddel i tablettform som tas to ganger daglig, i tillegg til annen behandling. Det virker ved å forsterke funksjonen til CFTR-proteinet hos pasienter med G551D mutasjon, men den eksakte virkningsmekanismen er ikke helt klarlagt. Det finnes bare en produsent, og selskapet har patent til år 2025. Dette er det første legemiddelet som tar sikte på å behandle årsaken til cystisk fibrose. Behandlingen er godkjent for voksne og barn over seks år som har G551D-mutasjon i CFTR-genet. Ivakaftor ble godkjent som orphan drug av U.S. Food and Drug Administration (FDA) 31. januar 2012, fikk markedsføringstillatelse av European Medicines Agency (EMA) 23. juli 2012 og av Statens legemiddelverk i august 2012.

Kunnskapsgrunnlag – effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av ivakaftor er studert i to randomiserte, dobbelt-blindede, placebokontrollerte fase 3 studier. Studien Strive (14) inkluderte 161 pasienter med alder over 12 år. Studien Envision (15) inkluderte 52 pasienter mellom 6 og 11 år. Alle de inkluderte pasientene hadde G551D mutasjonen i minst ett allel^d. Den gjennomsnittlige lungefunksjonen, målt som FEV₁ og sammenliknet med forventet verdi, var på 64 % hos de voksne og 84 % hos barna. Pasientene ble randomisert til behandling i 48 uker med enten 150 mg ivakaftor eller placebo som tillegg til standard behandling. Primært endemål var endring i FEV₁ etter 24 ukers behandling. Andre sekundære effektmål var FEV₁ etter 48 ukers behandling, absolutt endring i CFQ-R (diagnosespesifikk måling av livskvalitet), tid til første akutte forverring, endring i kroppsvekt og endring i saltinnholdet i svette.

Resultatene fra begge studiene peker i samme retning. Behandling med Ivakaftor resulterte i en statistisk signifikant økning i FEV₁ med 10-12 prosent poeng. Saltinnholdet i svette ble signifikant redusert. Livskvaliteten økte signifikant i studien med deltagere over 12 år, men ikke i studien med barn. Risikoen for akutte forverringer

^d Et allel er en av to versjoner av et gen. En person arver to alleler for hvert gen, et fra hver forelder.

ble omtrent halvert for de voksne (48 uker), mens det ikke var forskjeller for barna. De vanligste bivirkningene hos deltagerne var magesmerter, diare, svimmelhet, utsløtt og plager i øvre luftveier. Det var flere som avbrøt behandlingen på grunn av bivirkninger i placebogruppen enn i den behandlede gruppen. Det finnes ikke data med lenger oppfølging som kan vurdere hvorvidt ivakaftor gir økt overlevelse.

Klinisk fortolkning av resultatene (ved overlege Birger Lærum)

Lungefunksjonen hos de voksne studiepasientene (FEV₁ på 64%) var moderat svekket. FEV₁ på 64% kan innebære problemer med å klare løping mer enn 500 m - 1 km, gå 1 etasje opp i et strekk osv., men hos mange vil god treningstilstand (og standardbehandling) medføre at man likevel har godt eller helt normalt funksjonsnivå. En behandlingseffekt på ca. 5-10% hos de med moderat eller alvorlig sykdom kan likevel være klinisk signifikant. Hos denne pasientgruppen vil det derfor hos de fleste være klinisk merkbart med en 10-12% bedring i lungefunksjon, som innebærer litt bedre og eventuelt normalisert funksjonsnivå, særlig når det blir merkbart mindre slim og sjeldnere behov for antibiotika/sykehusinnleggelse. Dette kan innebære at man ikke har mer enn normalt fravær fra skole eller jobb.

En bedring på ca. 10% i lungefunksjon fra en i utgangspunktet god verdi (barnestudien) merkes ikke så godt som hos de med moderat eller alvorlig svekket lungefunksjon. Men det er mulig at det er hos de yngste/dem med mild/moderat sykdom at ivakaftor kan få stor langsiktig betydning, fordi pasientene da sannsynligvis i mindre grad vil utvikle kroniske/irreversible forandringer.

Økt saltnivå på hudens overflate er et av diagnosekriteriene for CF. Ved behandlingseffekt av ivakaftor normaliseres deler av salttransporten slik at svettetesten går mot normalt. I slimproduserende kjertler bedres salttransporten slik at også slimet får en riktigere (høyere) saltmengde som trekker til seg væske og sådan blir mer tyntflytende.

Bedre livskvalitet og en vekt som nærmer seg normalområdet, kan også ha stor betydning for å fungere normalt på skole og i jobb. Å måle livskvalitet hos barn er svært vanskelig. Fordi disse barna sannsynligvis (foreløpig) ikke har så alvorlig sykdomsgrad, kan det forklare manglende effekt på livskvalitet ved behandling med ivakaftor. Dette forklarer også hvorfor antall forverringer ikke ble påvirket i barnestudien.

Men slik behandlingseffekt kan man også (nesten) oppnå ved den tradisjonelle omfattende, svært krevende behandlingen med 1-4 t daglig inhalasjonsbehandling, trening og fysioterapi, multivitaminer, bukspyttkjertel-enzymtilskudd, antibiotika osv.

Helseøkonomi

Det svenske Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket (TLV) har nylig publisert en helseøkonomisk rapport om ivakaftor (16). Rapporten er en såkalt begrenset vurdering, som innebærer at TLV ikke selv gransker produsentens helseøkonomiske modell, men rapporterer og kommenterer de antagelsene som er gjort av produsenten. Modellen har et helsetjenesteperspektiv^e og en livstidshorisont. Modellen estimerer at behandling med ivakaftor øker levetiden i snitt med 16,5 år (diskontert til 6,6 år). Modellen anslår videre at bruk av ivakaftor hos en pasient gir en gevinst på 6,1 QALYS. Kostnadene for behandlingen er satt til 2,1 millioner SEK per år, men antas å synke til 200 000 SEK per år når patentet går ut. Kostnaden per QALY i produsentens modell estimeres mellom 3,5 og 7,3 millioner SEK. TLV har gjort en analyse med konstant legemiddelpris, og da blir kostnaden per QALY mellom 5,8 og 10,4 millioner SEK.

Behandlingskostnaden i Norge er omtrent 2,5 millioner NOK per pasient per år (17).

Norsk praksis for ivakaftor

En rekke legemidler for behandling ved cystisk fibrose refunderes etter blåreseptordningens §2 (forhåndsgodkjent refusjon). Firmaet har ikke søkt forhåndsgodkjenning for ivakaftor. Per i dag må derfor behandlende lege, for hver aktuelle pasient, søke HELFO om individuell refusjon (etter blåreseptordningens §3a). HELFO opplyser (per e-post) at søknadene om ivakaftor innvilges dersom legemiddelet skal benyttes innenfor godkjent indikasjon, behandlingen er startet av relevant spesialist eller av lege ved tilsvarende sykehusavdeling, og dersom det er særlige grunner til at forhåndsgodkjente legemidler ikke kan benyttes.

Det finnes ingen eksakt oversikt over antall pasienter med G551D mutasjon i Norge, og antallet vil også endre seg med tiden. Trolig dreier det seg nå om ca. 10 pasienter. HELFO fører ikke statistikk over antall søknader, men opplyser at 8 pasienter har hentet ut ivakaftor på apotek i 2013.

^e Alternativet er et samfunnsperspektiv, der også potensielle kostnader/gevinster i andre sektorer regnes inn.

Helse Sør-Øst RHF opplyser at de har åtte pasienter som behandles med ivakaftor i regi av Norsk senter for cystisk fibrose. Pasientene behandles i henhold til produsentens anbefalinger. Senteret opplyser at det arbeides med å etablere en langsiktig observasjonsstudie (forskningsprotokoll). Helse Vest RHF har noen få pasienter med den aktuelle mutasjonen, hvor det i samråd med pasientene er besluttet å avvente oppstart av behandling. Helse Nord RHF opplyser at de ikke har noen pasienter med den aktuelle mutasjonen. Sekretariatet avventer opplysninger fra Helse Midt RHF.

Etiske vurderinger

Den kliniske etikkomiteén (18) i Helse Bergen har utredet saken etter en 7- punkts metode for upartisk etisk analyse (Se vedlegg). Utredningen konkluderte med at i denne saken kommer prinsippet om rettferdig fordeling av goder og byrder i konflikt med prinsippet om å gjøre godt. Å ta i bruk dette nye og kostbare medikamentet for den aktuelle pasientgruppen har små konsekvenser for det totale helsebudsjettet, men spørsmålet er om det er rettferdig i forhold til andre pasienter som dermed ikke får potensielt nyttig behandling.

Erfaringer fra andre land

Storbritannia

NHS har siden 1. januar 2013 refundert ivakaftor til pasienter fra og med seks år med G551D mutasjonen. I Skottland vurderte Scottish Medicines Consortium prisen som for høy i forholdet til effekten (14. januar 2013). Fire dager etter annonserte regjeringen at et nyopprettet fond skulle dekke kostnadene for skotske pasienter.

Sverige

Det er ikke gjort noe vedtak på nasjonalt nivå, men ivakaftor refunderes på landstingsnivå. Det er bare seks kjente aktuelle pasienter i Sverige, og to av disse er under to år. Det finnes et nasjonalt kvalitetsregister i Sverige, som rapporterer til det Europeiske registeret (19). Det er fire sentre i Sverige som behandler pasienter med CF.

Danmark

Ivakaftor er tatt i bruk i Danmark, og behandlingen finansieres av regionene. Det er to kjente pasienter som har mutasjonen G551D, og begge er i behandling med ivakaftor. Det finnes også et nasjonalt kvalitetsregister for CF-pasienter, men siden 2005 har Danmark deltatt i det Europeiske samarbeidet. Det er to sentre i Danmark som behandler pasienter med CF.

Drøftingsmomenter

Om systematikk i innføring av nye metoder

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten ble lansert våren 2013. Formålet med systemet er å bidra til bedre, mer forutsigbare og åpne beslutninger og prioriteringer ved innføring blant annet av legemidler og ny teknologi i spesialisthelsetjenesten. Det er lagt opp til at beslutningene i dette systemet skal tas i spesialisthelsetjenesten. Rådet har også en rolle i systemet, især ved spørsmål av prinsipiell og prioriteringsmessig art. Systemet var ikke etablert på det tidspunktet rådet ble presentert for vignetten. Legemiddelet ivakaftor finansieres i dag ikke av RHFene, og det er uklart om og hvordan det nye systemet skal håndtere slike legemidler. Helsedirektoratet har nylig foreslått at finansieringsansvaret for flere legemidler overføres fra folketrygden til RHFene (20). Hensikten er blant annet å gi grunnlag for å foreta riktigere prioriteringer innenfor gjeldende økonomiske rammer.

Tiltaket sett i lys av prioriteringskriteriene

Prioriteringsforskriften (21) slår fast at de tre kriteriene alvorlighet, tiltakets effekt/nytte og kostnadseffektivitet skal være oppfylt for at et tiltak skal prioriteres. I blåreseptforskriften stilles i tillegg krav om langvarig behandling.

Cystisk fibrose er en meget alvorlig sykdom. Sykdommen er medfødt og fører til vesentlig redusert livskvalitet og stort tap av leveår.

Om nytte eller effekt av et medisinsk tiltak står det i Lønning 2 (22) at «Den medisinske effekt av et tiltak kan være: økt sannsynlighet for overlevelse, fysisk eller psykisk funksjonsforbedring, smertereduksjon eller reduksjon av fysiske og psykiske plager». Vi vet ennå ikke om ivakaftor gir forlenget levetid for personer med cystisk fibrose. I den helseøkonomiske modellen er det estimert at levetiden øker med 16,5 år (eller 6,1 QALY), men dette er teoretiske betraktninger og er derfor beheftet med

større usikkerhet enn f. eks overlevelsesstudier for kreftmedikamenter. Studiene viser at behandlingen gir fysisk funksjonsforbedring og økt livskvalitet for voksne.

Det tredje kriteriet i prioriteringsforskriften innebærer at «de forventede kostnadene skal stå i et rimelig forhold til tiltakets effekt». I Norge er det i dag slik at ivakftor refunderes innenfor ordningen med individuell refusjon. Behandlingen koster om lag 2, 5 millioner NOK per pasient per år, og estimert kostnad per vunnet QALY er mellom 3,5 millioner og 10,4 millioner SEK. Dette er meget høye behandlingskostnader og lav kostnadseffektivitet.

Vektingen av kriteriene er utfordrende. Hvordan skal de ulike prioriteringskriteriene vektas mot hverandre når tilstanden er svært alvorlig, effekten av tiltaket trolig god - særlig på livskvalitet - og kostnadene svært høye? Lønning 2-utvalget understreker at de tre kriteriene alle er relevante i prioriteringssammenheng. Prioriteringsforskriften sier at de tre vilkårene alle må være oppfylt for at pasienten skal ha rett til nødvendig helsehjelp.

Ivakaftor skal tas livslangt, og kravet om langvarig behandling i blåreseptforskriften innfris.

Andre prioriteringshensyn

Sjeldenhet

Norheimutvalget har blitt bedt om å vurdere sjeldenhet som kriterium, og det finnes ulike argumenter og holdninger til dette spørsmålet. Rådet har ment at de tre eksisterende offisielle kriteriene også er tilstrekkelige for sjeldne tilstander. Heiberg og medarbeidere argumenterer for at sjeldenhet bør være et eget kriterium ved prioritering. De argumenterer med at alle skal ha like muligheter til helse, hvilket gjør det legitimt å prioritere tiltak ved sjeldne diagnoser annerledes enn andre tiltak. Videre hevder de at ordningene knyttet til orphan drugs nettopp avspeiler at samfunnet har – og bør ha - større betalingsvilje for disse legemidlene. Samtidig problematiserer de hvor mye høyere prisen kan settes, og om det går inflasjon i begrepet «sjeldenhet».

Som vist av Robberstad og medarbeidere blir sjeldenhet i praksis brukt som et prioriteringskriterium for refusjon av utgifter til legemidler. De argumenterer slik: «For refusjon av kostnadene til legemiddel ser det ut til at budsjettkonsekvensen påverkar prioriteringane. Omsetningsstatistikken antyder nemleg at staten betaler meir for medisinarane til små pasientgrupper enn til store.» Videre: «Prinsippet om likebehandling er nedfelt i norsk lovgjeving og rettspraksis, og er ein grunnleggande verdi: Likebehandling på legemiddelfeltet tilseier at alle pasientar med like alvorleg sjukdom har like store krav på legemiddel med tilsvarende effekt og kostnader.»

Dessner og medarbeidere har gjort empiriske studier i Norge av preferanser for å prioritere sjeldne sykdommer. Studiene fant liten støtte i befolkningen for at sjeldenhet bør være et selvstendig prioriteringskriterium (23).

Ved å dele opp sykdommer i undergrupper, basert på genetiske markører, vil mange tilstander i nær framtid kunne klassifiseres som sjeldne sykdommer. Dette illustrerer «paradokset om sjeldenhet» som omtales i høringsutgaven av Helsedirektoratets veileder (6). «Dersom de sjeldne diagnosene er mange nok, blir fenomenet sjeldenhet vanlig».

Alder

Norheim-utvalget er også bedt om å vurdere hvorvidt alder bør ha egenverdi ved prioritering, jf. at Lønning 2 foreslo at alder bare bør være relevant som prioriteringskriterium i den grad alder kan brukes som indikator på tiltakets forventede effekt, og ved spørsmål om å tilby livsforlengende behandlingstiltak for pasienter med svært høy alder. Denne saken angår også unge pasienter, så problemstillingen er relevant også i denne saken.

Likebehandling

Lønning 2 omtaler også likebehandling som rettferdighetsnorm. Dette innebærer at like tilfeller skal behandles likt, ulike tilfeller kan behandles ulikt. Det finnes flere eksempler på at refusjon er innvilget for legemidler til sjeldne tilstander som koster mer per bruker per år enn ivakaftor (24). Som omtalt i tidligere rådssaker, er kostnad per QALY svært høy også for tilbud som hjemmerespirator og hemodialyse på sykehus. Norsk senter for cystisk fibrose sier i sitt innspill til rådet: «Vår hovedbekymring er at man nå tar en diskusjon om hvilke "enkeltmedikamenter/grupper av medikamenter" som egner seg for slik overføring av finansieringsansvar uten å ha landet den viktige prinsipielle diskusjonen om beslutningsstruktur. Slik vi ser det, løser det ikke problemet å flytte ansvaret for finansiering av sjeldne kostbare legemidler hvis man ikke har en ("beslutnings-") struktur på plass som kan vurdere indikationsstillingen prinsipielt.»

Delt finansiering og alternativkostnad

I dagens ordning dekkes kostnadene for ivakaftor av en annen instans (HELFO) enn den som forskriver (RHF). Dermed oppleves neppe behovet for å vurdere alternativ bruk av ressursene (alternativkostnader) reelt av behandlende leger. Om en derimot ser på helsetjenestens ressurser samlet, er alternativkostnadene av betydning. I Lønning 2 (22) står det: «Så lenge vi ikke kan løse alle problemer samtidig, vil behandling av én pasient medføre fortsatt forsakelse for andre. Dette er de reelle kostnadene. Denne forståelse av kostnader bør stå sentralt i enhver prioriteringsdiskusjon,

uavhengig av hvilken tankemodell man baserer seg på. Fordi kostnadene ved å behandle en pasient kunne vært anvendt for en annen pasient, vil det alltid være relevant å vurdere alternativkostnader i en prioriteringssammenheng.»

Alternativkostnader kan vurderes ved å se på andre tiltak for den aktuelle pasientgruppen, eller hos andre pasientgrupper. En leder i Thorax (25) tar opp flere problemstillinger som kan være interessante i denne sammenheng. Forfatterne anslår at behandlingsskostnadene for cystisk fibrose i Storbritannia vil øke fra omtrent 110 millioner pund til 170 millioner pund ved å ta ivakaftor i bruk til samme pris som i USA. De stiller spørsmålsteget ved hvilke andre tilbud som skal kuttes for å skaffe disse midlene. De sier videre at for prisen for å behandle en pasient med ivakaftor i ett år, kan man ansette fire fysioterapeuter, sykepleiere eller kliniske ernæringsfysiologer. De spør også om en pasient med G551D ville få mer utbytte av en personlig CF-sykepleier i full stilling.

Om kunnskapsgrunlaget og effekt i klinisk bruk

Det er gjort to randomiserte kontrollerte studier med til sammen 219 inkluderte pasienter. Tatt i betraktning at dette er en meget sjelden tilstand, er dette store studier. Med de gode effektene som er vist, er det neppe realistisk å forvente seg mange store randomiserte studier. En stor utfordring er imidlertid at det mangler langtidsdata. Langtidsdata er viktig for å bekrefte eller avkrefte studienes resultater og for å vurdere sikkerhet ved langtidsbehandling. Slike data vil neppe komme fra nye kontrollerte studier, og må dermed skaffes fra klinikken. Lederen i Thorax sier "If ever there was a time when this should be done in a protocolised manner, it is now. Merely adding ivacaftor to the end of the prescription list, without making a detailed efficacy and safety assessment, is unwarranted".

I drøftingen av vignetten ble det pekt på at det er viktig å sikre at det fortsatt utvikles legemidler for de helt små sykdomsgruppene, og at Norge har ansvar for å sikre et marked der legemidlene kan prøves videre ut. For å bidra til kunnskapsgenerering må det imidlertid samles inn data på en strukturert måte, etter åpne diskusjoner i fagmiljøene.

Estimatene for langtidseffekter i produsentenes helseøkonomiske modell anslår en gjennomsnittlig samlet QALY-gevinst for hver pasient på om lag 6. Dette er mye i forhold til mange andre tiltak (26). Både lederen i Thorax og et leserbrev i Jama (27) stiller faktisk spørsmålsteget ved den kliniske relevansen av ivakaftor, blant annet fordi standardbehandlingen har blitt så mye bedre de siste tiårene.

Om industriens rolle

Den høye prisen på ivakaftor, som er patentert til 2025, har blitt kritisert. I leserbrevet i JAMA advarer tre leger mot en ikke-bærekraftig prisstruktur for nye legemidler mot cystisk fibrose (27). Forfatterne hevder at selskapene har en implisitt forpliktelse til å sette pasienten velvære og ressursutnyttelse på lik linje med avkastningen på investeringene. En debattartikkel i BMJ stiller også spørsmål ved den høye kostnaden, og hevder produsenten tar seg betalt to ganger; utviklingen er delvis betalt av veldedige fondsmidler (28). Myndighetene, for eksempel i Storbritannia, har hatt hemmelige forhandlinger om prisreduksjon før refusjon ble innvilget. I artikkelen opplyses det også at den samme produsenten er i ferd med å utvikle et skreddersydd legemiddel for den vanligste mutasjonen ved cystisk fibrose ($\Delta F508$). Det pågår for tiden kliniske fase III studier hvor pasienter med $\Delta F508$ mutasjonen behandles med både det nyutviklede legemiddelet og ivakaftor.

Referanser

1. Regjeringen oppnevner prioriteringsutvalg. Helse- og omsorgsdepartementet. [Oppdatert 21-06-2013; Lest 24-04-2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/nb/dokumentarkiv/stoltenberg-ii/hod/Nyheter-og-pressemeldinger/pressemeldinger/2013/regjeringen-oppnevner-prioriteringsutval.html?id=731235>.
2. Sykdomsbeskrivelser Oslo universitetssykehus HF [Oppdatert 17-01-2014 Lest 24-04-2014]. Tilgjengelig fra: http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss/_/avdelinger/_nyfodtscreening/_Sider/sykdomsbeskrivelser.aspx.
3. Bakkeheim E. Screening av nyfødte for cystisk fibrose. PAIDOS Tidsskrift for norsk barnelegeforening 2013;31(1):5-7.
4. Sjeldne diagnoser. Helsedirektoratet. [Oppdatert 27-11-2011; Lest 24-04-2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.helsedirektoratet.no/helse-og-omsorgstjenester/sjeldne-tilstander/Sider/default.aspx>.
5. Hvordan sikre et godt og likeverdig behandlingstilbud for sjeldne tilstander? . Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten. [Lest 25-05-2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.kvalitetogprioritering.no/saker/hvordan-sikre-et-godt-og-likeverdig-behandlingstilbud-for-sjeldne-tilstander>.
6. Samfunnsøkonomiske analyser i helsesektoren - en veileder. Oslo: Helsedirektoratet; 2011. (IS-1915).
7. Robberstad B, Askildsen JE, Norheim OF. Styrer budsjettkonsekvens norske refusjonsprioriteringar? . Tidsskr Nor Legeforen 2013;133(17):1841-1843.
8. Heiberg A, Frich J, Røttingen J-A. Sjeldenhet – eget kriterium ved prioritering? Tidsskr Nor Laegeforen 2014;134(5):534-536.
9. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) FOR-2007-06-28-814.
10. Resepter med vedtak etter § 3a og § 3b HELFO Helseøkonomiforvaltningen. [Oppdatert 01.01.2014 Lest 25-05-2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.helfo.no/helsepersonell/Sider/individuell-refusjon.aspx>.

11. Grenseverdi for offentlig betalingsvilje for effekt av tiltak i helsetjenesten. Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helsetjenesten. [Lest 25-05-2014]. Tilgjengelig fra.
12. Høring - endringer i blåreseptforskriften. Helse- og omsorgsdepartementet. [Lest 25-04-2104]. Tilgjengelig fra: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/hoeringer/hoeringsdok/2013/horing---endringer-i-blareseptforskrifte.html?id=737615>.
13. Individuell refusjon. Forslag til nytt system for refusjon av legemidler etter individuell søknad innenfor blåreseptordningen. Oslo: Helsedirektoratet; 2009. (IS-1743).
14. Ramsey BWMD, Davies JMDMBC, McElvaney NGMD, Tullis EMD, Bell SCMBBSMD, Drevínek PMD, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. The New England Journal of Medicine 2011;365(18):1663-1672.
15. Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, et al. Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. Am J Respir Crit Care Med 2013;187(11):1219-1225.
16. Kalydeco (ivakaftor) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag Begränsad utvärdering. Stockholm: Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV); 2014
17. Legemiddelsøk. Statens legemiddelverk [Lest 25-04-2014]. Tilgjengelig fra: <http://www.legemiddelverket.no/Legemiddelsoek/Sider/Default.aspx?searchquery=ivacaftor&f=Han;Mtl;Vir;ATC;Var;Mar;Mid;Avr;>
18. Kliniske etikk-komiteer i sykehusene. UiO Det medisinske fakultet, Institutt for helse og samfunn. [Oppdatert 16. okt. 2012 Lest 24-4-14]. Tilgjengelig fra: <http://www.med.uio.no/helsam/tjenester/kunnskap/etikk-helsetjenesten/spesialisthelsetjenesten/om-kek/index.html>.
19. ECFS Patient Registry. European Cystic Fibrosis Society [Lest 25-04-2014]. Tilgjengelig fra: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>.
20. H-reseptordningen – Bør RHFene få et utvidet finansieringsansvar? Oslo: Helsedirektoratet; 2013. (IS-2152).
21. Forskrift om prioritering av helsetjenester, rett til nødvendig helsehjelp fra spesialisthelsetjenesten, rett til behandling i utlandet og om klagenemnd (prioriteringsforskriften) FOR-2000-12-01-1208.
22. Lønning I. Prioritering på ny: gjennomgang av retningslinjer for prioriteringer innen norsk helsetjeneste : utredning fra et utvalg oppnevnt 31. mai 1996. Oslo: 1997. (NOU 1997:18).
23. Desser AS, Gyrd-Hansen D, Olsen JA, Grepperud S, Kristiansen IS. Societal views on orphan drugs: cross sectional survey of Norwegians aged 40 to 67. BMJ 2010;341:c4715.

24. 92 pasienter fikk medisin for 157 millioner. Dagens Medisin. [Oppdatert 10-10-2013 Lest 24-04-2014]. Tilgjengelig fra:
<http://www.dagensmedisin.no/nyheter/92-pasienter-fikk-medisin-for-157-millioner/>.
25. Bush A, Simmonds NJ. Hot off the breath: 'I've a cost for'--the 64 million dollar question. *Thorax* 2012;67(5):382-384.
26. Wisloff T, Hagen G, Hamidi V, Movik E, Klemp M, Olsen JA. Estimating QALY Gains in Applied Studies: A Review of Cost-Utility Analyses Published in 2010. *Pharmacoeconomics* 2014;32(4):367-375.
27. O'Sullivan BP, Orenstein DM, Milla CE. Pricing for orphan drugs: will the market bear what society cannot? *JAMA* 2013;310(13):1343-1344.
28. Cohen D, Raftery J. Paying twice: questions over high cost of cystic fibrosis drug developed with charitable funding. *BMJ* 2014;348:g1445.