

# Tilgang til avanserte terapier i Norge og Europa

*15. mars 2021*

*En kartlegging gjennomført på oppdrag for Novartis Norge*

## Om Oslo Economics

*Oslo Economics utreder økonomiske problemstillinger, utarbeider evalueringer og gir råd til bedrifter, myndigheter og organisasjoner. Vi forstår problemstillingene som oppstår i skjæringspunktet mellom marked og politikk.*

*Oslo Economics er et helseøkonomisk og samfunnsøkonomisk rådgivningsmiljø med erfarne konsulenter med bakgrunn fra offentlig forvaltning og ulike forsknings- og analysemiljøer. Vi tilbyr innsikt og analyse basert på bransjeerfaring, sterk fagkompetanse og et omfattende nettverk av samarbeidspartnere.*

## Market access og metodevurdering

*Oslo Economics tilbyr økonomisk analyse av helsetjenester, teknologier og legemidler for selskaper, helsetjenestetilbydere og myndigheter. Vi tilbyr strategisk rådgivning i forbindelse med prissetting, refusjon og markedstilgang.*

*Vi har bistått flere legemiddelselskaper med HTA-prosesser i Norge og har omfattende kunnskap om det norske refusjonssystemet. Vi har erfaring med bruk av real world evidence fra norske helseregistre i våre analyser.*

*Tilgang til avanserte terapier i Norge og Europa*

*© Oslo Economics, 15. mars 2021*

*Kontaktperson:*

*Erik Magnus Sæther / Partner*

*ems@osloeconomics.no, Tel. +47 940 58 192*

# Innhold

<b>Sammendrag og konklusjoner</b>	<b>4</b>
<b>1. Behov for å kartlegge tilgangen til avansert terapier</b>	<b>5</b>
1.1 Bakgrunn og formål	5
<b>2. Analyseinnretning og metode</b>	<b>6</b>
2.1 Informasjonsinnhenting	6
2.2 Avgrensninger	6
<b>3. Avansert terapi (ATMP)</b>	<b>7</b>
3.1 Klassifisering av ATMP-er	7
3.2 Flere nye ATMP-er vil bli tilgjengelig i fremtiden	8
3.3 Dagens rammeverk for finansiering	8
<b>4. Tilgang til ATMP-er i Norge og utvalgte europeiske land</b>	<b>11</b>
4.1 Oversikt over tilgang	11
4.2 Sammenligning av tilgang og vurderinger som er lagt til grunn	11
4.3 Utfordringer knyttet til evaluering av ATMP-er	15
4.4 Mulige årsaker til ulikheter i tilgang	16
<b>5. Mulige løsninger for raskere tilgang i Norge</b>	<b>17</b>
<b>6. Referanser</b>	<b>20</b>
<b>Vedlegg A ATMP-er godkjent av EMA</b>	<b>21</b>
<b>Vedlegg B Nasjonale beslutninger om finansiering</b>	<b>22</b>

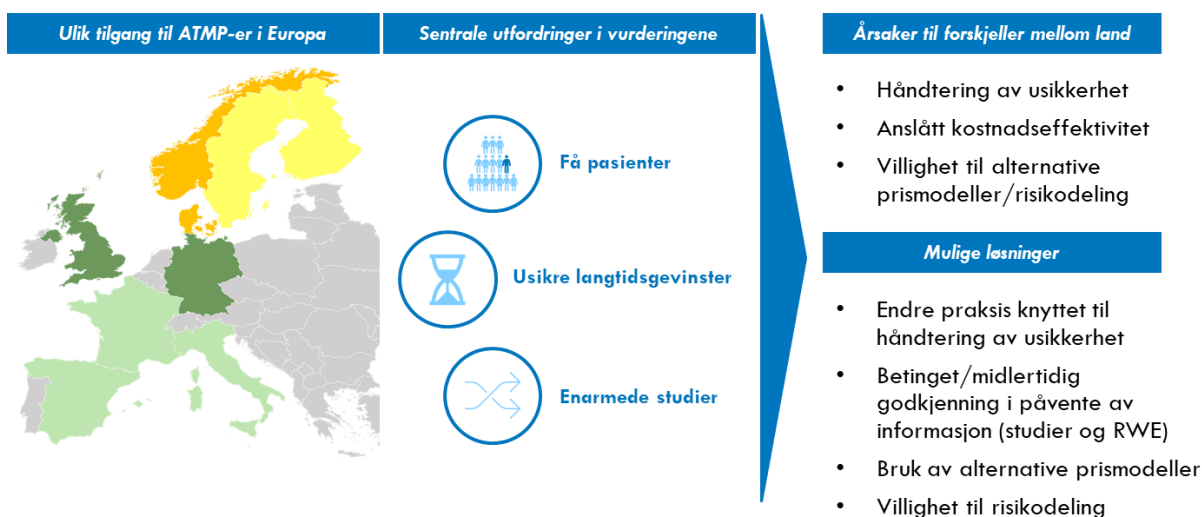
## Sammendrag og konklusjoner

Avanserte terapier, på engelsk «Advanced therapy medicinal products» (ATMP), er nye behandlingsprinsipper som baserer seg på å benytte genetisk materiale med formål om å regulere, reparere, erstatte, tilføye eller fjerne en gensekvens som forårsaker sykdom eller skade. Det er en ny teknologi både for klinikere, beslutningstakere og pasienter. Med teknologien som disse produktene baseres på er det mulig å behandle pasienter som ikke tidligere har hatt et behandlingstilbud eller gi pasienter et vesentlig bedre alternativ til eksisterende behandling. De etablerte systemer for vurdering og godkjenning av offentlig finansiering er imidlertid ikke utformet med tanke denne typen behandlinger, og flere har identifisert et behov for å utvikle nye mekanismer for metodevurdering og finansiering.

Oslo Economics har gjennomført en kartlegging av tilgangen til ATMP-er i Norden, samt Storbritannia, Tyskland, Frankrike, Spania og Italia. Kartleggingen viser at tilgangen til ATMP-er i større grad er begrenset i Norden sammenlignet med de andre europeiske landene.

Generelt kjennetegnes ATMP-er ved at de er utviklet for mindre pasientgrupper og det er ofte usikkerhet knyttet til langtidseffektene. Beslutninger om innføring må fattes på bakgrunn av «umodne data» (data med kort oppfølgingstid sammenlignet med tradisjonelle terapier) og det er derfor krevende å anslå kostnadseffektivitet for denne gruppen av behandlinger. Håndtering av usikkerhet og vurderinger av kostnadseffektivitet syntes å være en sentral årsak til de observerte forskjellene i tilgang mellom landene inkludert i denne kartleggingen. De nordiske landene har i mindre grad vært villige til å benytte alternative prismodeller eller midlertidig godkjenning i påvente av mer klinisk informasjon/data ved innføring av ATMP-er, noe som trolig har bidratt til at tilgangen i disse landene er dårligere enn i andre europeiske land.

I rapporten peker vi på mulige løsninger for å sikre raskere tilgang til effektive behandlingsalternativer i Norge. Dette inkluderer å endre praksis knyttet til håndtering av usikkerhet i datagrunnlaget for metodevurderingen, gi betinget eller midlertidig tilgang i påvente av mer informasjon, følge opp med «real world evidence» og i større grad ta i bruk alternative prismodeller. Oppdraget er utført i perioden november 2020 til januar 2021 og er finansiert av legemiddelselskapet Novartis Norge.



# 1. Behov for å kartlegge tilgangen til avansert terapier

*Formålet med denne analysen var å kartlegge tilgang til ATMP-er i Norge, samt et utvalg av andre land i EU/EØS.*

*Analysen gir et bilde av beslutningsgrunnlaget for refusjon, både ved en positiv- og negativ refusjonsbeslutning, og peker på sentrale utfordringer og muligheter.*

## 1.1 Bakgrunn og formål

I løpet av de siste årene har det vært store fremskritt i utviklingen av ATMP-er. Med ATMP har man i dag muligheten til å behandle sykdommer som ikke har vært mulig tidligere, og de er særlig viktige innen behandling av sjeldne, uhelbredelige eller kroniske sykdommer hvor konvensjonelle tilnærminger har vist seg å være utilstrekkelige i behandlingen.

Regulatorisk tilgang til ATMP-er skjer gjennom et felles rammeverk for avansert terapi i European Medicines Agency (EMA) hvor behandlingen blir vurdert basert på effekt- og sikkerhetsdata. I tillegg må behandlingen godkjennes for finansiering i hvert enkelt land gjennom ulike nasjonale regelverk for godkjenning av finansiering og overvåkning. Metodevurderinger (Health Technology Assessments (HTA)) benyttes for å evaluere behandlingene på nasjonalt nivå både i Norge og flere andre EU/EØS-land. Metodevurderinger er en systematisk vurdering av forskning om effekt, sikkerhet og kostnader av en intervensjon, hvor formålet er å vurdere eksisterende dokumentasjon og synliggjøre konsekvenser av ulike tiltak. Dette skjer på lik linje med vurdering av annen legemiddelbehandling.

Det er 25 EU-land sammen med Norge som oppgir å ha et offentlig regulert HTA-system for nasjonal beslutningsprosess (1), hvorav det skiller mellom land som har et enkelt nasjonalt organ og land som har to eller flere nasjonale HTA-organer på beslutningsnivå. I Norge er flere aktører involvert i arbeidet med innføringen av nye metoder, blant annet Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet (utarbeiding av metodevurdering), Beslutningsforum (beslutningstaker)

og Sykehusinnkjøp Divisjon Legemiddelinnkjøp (LIS) (prisforhandlinger). Flere EU/EØS-land rapporterer om relativt like seleksjonskriterier i HTA-prosessen. De mest vanlige oppgitte kriterier for legemidler er henholdsvis godkjenning fra EMA og/eller nasjonale myndigheter, foreliggende bevis av terapeutisk verdi og hvilken økonomisk innvirkning en innføring av intervensjonen vil ha på helsesystemet.

Flere land har samtidig et bredt HTA-system med ulike organisasjonsstruktur som vektlegger forskjellige spesifikasjoner og krav for godkjenning. Videre kan også HTA-prosessen variere betydelig mellom land, hvor land eksempelvis kan benytte ulike HTA-typer (relativ effektivitetsvurdering, relativ effektivitetsvurdering kombinert med økonomisk evaluering, eller fullverdig HTA) for ulike teknologier.

Håndteringen av helsegevinsten (klinisk effekt eller «nytt») ved nye behandlinger varierer mellom land, og statistisk ekstrapolering av langtidseffekter på bakgrunn av eksisterende data fra kliniske studier har vist seg å variere. Det er også ulike villighet til å ta i bruk alternative betalingsmodeller (for eksempel resultatbaserte avtaler). Kostnadsnivået i helsetjenesten varierer også mellom land, noe som påvirker forholdet mellom kostnader og nytte fra land til land.

Det finnes lite forskningslitteratur som gir en sammenlignbar oversikt over rammeverk for HTA-prosesser og HTA-organisasjoner i ulike land. Videre finnes det i dag ingen god oversikt over status på tilgang til ATMP-er i Norden og resten av Europa. Behandling med ATMP er et nytt område for både klinikere, beslutningstakere og pasienter. Det er derfor behov for å belyse ulike utfordringer med dagens HTA-system og konsekvenser av dette for tilgangen til nye behandlingsmetoder som ATMP.

Formålet med denne analysen var å kartlegge tilgang til ATMP-er i Norge, samt et utvalg av andre land i EU/EØS. Analysen gir et bilde av grunnlaget for beslutning om refusjon, både ved en positiv- og negativ refusjonsbeslutning, og peker på sentrale utfordringer og muligheter.

## 2. Analyseinnretning og metode

Basert på offentlig tilgjengelig informasjon og innspill fra oppdragsgiver har vi kartlagt tilgangen til et utvalg ATMP-er i Norge og åtte andre europeiske land. Videre har vi gjennomført kvalitative vurderinger knyttet til forskjeller i tilgang og utfordringer med dagens system.

### 2.1 Informasjonsinnhenting

Formålet med kartleggingen var å identifisere hvorvidt ulike ATMP-er er godkjent for bruk i ulike europeiske land og mulige årsaker til forskjeller i tilgang.

Datagrunnlaget for analysen var offentlig tilgjengelig informasjon om status for tilgang og offentlig finansiering/refusjon. Det ble gjennomført nettsøk fra europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) og legemiddelmyndighetene i de respektive landene. Datainnsamling har også blitt vurdert av lokale eksperter hos oppdragsgiver som har bred innsikt og forståelse i nasjonale beslutningsgrunnlag. I de tilfeller hvor det har vært utfordrende å innhente oppdatert offentlig tilgjengelig informasjon om status har vi støttet oss på innspill fra oppdragsgiver.

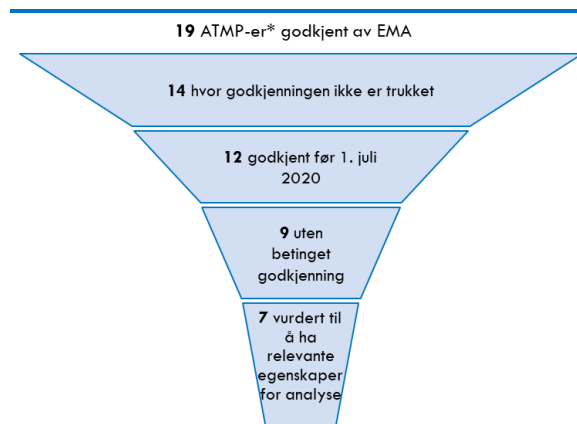
I første omgang ble utvalgte ATMP-er kategorisert enten som «godkjent», «godkjent, men med restriksjoner i bruk» eller «ikke godkjent». Så langt det lot seg gjøre innhentet vi også informasjon om årsaken til beslutningen, herunder hvorvidt det var gjennomført en HTA, eventuelle estimater for leveårsgevinster og kostnader, valg av komparator, kostnadseffektivitets ratio (på engelsk; incremental cost-effectiveness ratio (ICER)) og myndighetenes betalingsvillighet for helsegevinst (kostnad per gode leveår).

### 2.2 Avgrensninger

Analysen ble avgrenset til å omfatte Norden, samt de fem mest folkerike landene i Europa (England,

Frankrike, Italia, Spania og Tyskland). Videre har vi begrenset datauttrekket til ATMP-er som var godkjent av EMA før 1. juli 2020. ATMP-er med betinget godkjenning eller der godkjenningen var trukket før desember 2020 ble også ekskludert. Formålet med analysen var å kartlegge ATMP-er med potensielt stor nytte for pasientene der vurderinger knyttet til kostnadseffektivitet er sentrale for finansiering. Dectova ble ekskludert fra analysen fordi den skiller seg fra resten av de andre ATMP-ene da det er et antiviralt legemiddel med forholdsvis lave kostnader. Spherox ble også ekskludert fra analysen. Denne behandlingen er ikke markedsført i Norge, og problemstillinger knyttet til kostnadseffektivitet virker ikke å være like relevante som for de resterende ATMP-ene.

Figur 2-1: Utvelgelse av ATMP-er for analyse



\*Produkter med flere indikasjoner er regnet som en per indikasjon. Dectova og Spherox ble trukket ut pga. egenskaper ved produktene.

En fullstendig oversikt over ATMP-er som har fått godkjenning av EMA per oktober 2020 er presentert i Tabell 6-1 i vedlegg. Kymriah, som har to ulike indikasjoner, ble vurdert som to ulike produkter i analysen. Totalt omfattet analysen seks ulike ATMP-er fordelt på syv indikasjoner (Tabell 2-1).

Tabell 2-1: ATMP-er inkludert i analysen

Navn	Virkestoff	Terapeutisk område	Godkjent av EMA
Alofisel	Darvadstrocel	Rectal fistula	Mars, 2018
Imlygic	Talimogenlaherparepvek	Melanoma	Desember 2015
Kymriah	Tisagenlecleucel	Precursor B-cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma (B-cell ALL)	August, 2018
Kymriah	Tisagenlecleucel	Lymphoma, large B-cell, diffuse (DLBCL)	August, 2018
Luxturna	Voretigene neparvovec	Leber Congenital Amaurosis Retinitis Pigmentosa	November, 2018
Strimvelis	Autologous CD34+ enriched cell fraction	Severe combined immunodeficiency	Mai, 2016
Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	Lymphoma, follicular; Lymphoma, large B-cell, diffuse	August, 2018

Kilde: EMA og Felleskatalogen

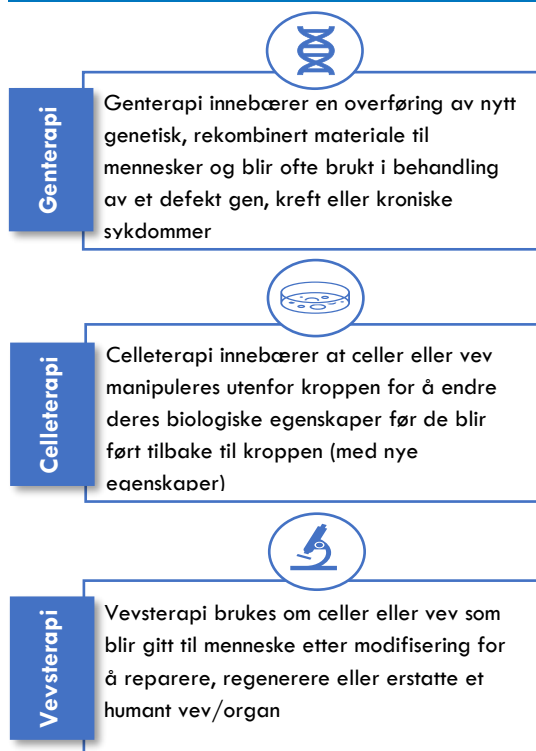
### 3. Avansert terapi (ATMP)

Avansert terapi (ATMP) er en ny type legemiddelbehandling med potensial for å forebygge og behandle komplekse sykdommer. ATMP omfatter både genterapi, celleterapi og vevsterapi, og det ventes at en rekke nye produkter vil bli lansert i årene som kommer. Produktene er forskjellige fra standard orale- og injeksjonsbaserte legemidler, blant annet i form av type teknologi som benyttes, måten de blir administrert på og i typen gevinster de gir.

#### 3.1 Klassifisering av ATMP-er

Både EMA og Statens legemiddelverk klassifiserer ATMP-er i tre kategorier, herunder genterapi, celleterapi og vevsterapi (Figur 3-1). Det finnes i tillegg noen ATMP-er som inneholder medisinsk utstyr som en integrert del av legemiddelet. Disse omtales ofte som kombinert avansert terapi.

Figur 3-1: Klassifisering av ATMP-er



Kilde: European Medicines Agency og Statens legemiddelverk.  
Illustrasjon: Oslo Economics

Genterapeutiske legemidler inneholder gener som fører til en terapeutisk, profylaktisk, eller diagnostiserende effekt. Deres funksjon innebærer en

overføring av nytt genetisk, rekombinert materiale til menneske, og blir ofte i brukt i behandling av et defekt gen, kreft, eller kroniske sykdommer. Et rekombinert gen lages i et laboratorium ved å binde sammen fragmenter fra ulike DNA.

Celleterapi- og genterapi gjennomføres som oftest på to måter, hvor den første innebærer en direkte innføring gjennom infusjon eller en injeksjon, mens den andre måten kan skje ved en ekstrahering av celler, protein, eller genetisk materiale (DNA) fra en pasient eller donor som alterneres utenfor kroppen for så å bli re-infusert eller re-injisert i kroppen. Muligheten for å gjøre endringer av biologisk materiale utenfor kroppen kan bidra til å skape en mest mulig persontilpasset terapi. Både celle-, og genterapi har som hovedfunksjon å angripe den underliggende biologien av sykdommen, fremfor symptomer, hvilket kan bidra til å bedre helseutfallet og potensielt gjøre pasienten helt frisk.

Celleterapi omfatter celler som blir gitt til et menneske for å behandle en sykdom. Celleterapi innebærer at celler eller vev manipuleres utenfor kroppen for å endre deres biologiske egenskaper før de blir ført tilbake til kroppen (med nye egenskaper). Disse terapiene kan brukes for å kurere, diagnostisere eller forebygge sykdom. Vevsterapi brukes om celler eller vev som blir gitt til et menneske etter modifisering for å reparere, regenerere eller erstatte et humant vev eller organ.

Behandling med ATMP-er har særlige egenskaper som skiller dem fra vanlige orale- og injeksjonsbaserte legemidler, både i måten hvordan de administreres på og inntas, og også i form av hvilke typer gevinster de gir. Det trekkes blant annet frem potensial for en betydelig forbedring i pasienters helse ettersom hovedfunksjonen til ATMP-er er å adressere den underliggende genetiske mekanismen i sykdommen. Videre vil mange ATMP-er kunne administreres som en én-gangs prosedyre, eller relativt få ganger over en kort periode, hvilket kan medføre en stor forskjell i tid og ressurser både for den enkelte pasient, deres pårørende, og også helsetjenesten og samfunnet for øvrig.

Det vil også for kostnader, produksjon og oppbevaring og regulering være relevante forskjeller mellom ATMP-er og tradisjonelle behandlingsmåter. I flere tilfeller vil det ofte være en engangskostnad forbundet med bruken av ATMP-er. Videre kan ATMP-er kreve mer omfattende metoder og håndtering enn standard behandling, særlig i form av den komplekse framstillingen knyttet til produksjon av de spesialiserte produktene, og også gjennom det regulatoriske

rammeverket og lovgivningen som ATMP-er er underlagt både i Europa og i Norge.

## 3.2 Flere nye ATMP-er vil bli tilgjengelig i fremtiden

De siste årene har nye, revolusjonerende teknologier bidratt til nye behandlingsmuligheter for pasienter som tidligere hadde få eller ingen behandlingstilbud. Mer enn tusen kliniske studier har undersøkt celle, gen og vevsterapi, og de første er allerede godkjent av helsemyndigheter og benyttet av pasienter verden over (2). Mer enn halvparten av ATMP-ene som utvikles retter seg mot sjeldne sykdommer, herunder sjeldne kreftformer. CAR-T og andre kreftterapi er utgjør mer enn to tredjedeler av terapier i utvikling (2).

Disse behandlingsformene er imidlertid bare i startfasen, og ettersom mer enn 240 selskaper i Europa og Israel arbeider med utvikling av slike terapier (2), forventes fremvekst av en rekke nye ATMP-er i årene som kommer. Den sterke fremveksten tilsier et stort behov for at myndighetene forbereder regelverk, infrastruktur og finansieringsordninger, slik at nye, effektive behandlingsmuligheter kan komme pasienter til gode.

**Figur 3-2: Nøkkeltall for utviklingen av ATMP-er**



**Kilde: Alliance for regenerative therapies (2) \*inkluderer celleterapi, vevsterapi, genterapi og cellebasert immunonkologi**

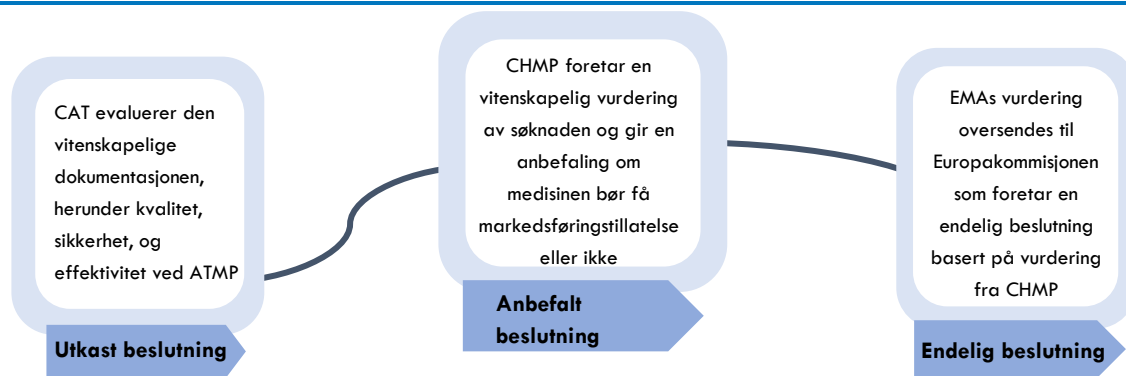
## 3.3 Dagens rammeverk for finansiering

### 3.3.1 Europeisk rammeverk og regulering

ATMP-er defineres som legemidler og må ha markedsføringstillatelse gjennom sentral prosedyre for å kunne selges i EU/EØS-land (3). Det er et etablert system som ligger til grunn i regulatoriske beslutningsprosesser, og ekspertkomiteer har blitt oppnevnt for å sikre en hensiktsmessig prosess for markedsføringstillatelse av ATMP-er. Det regulatoriske rammeverket har blant annet som mål å sikre fri bevegelse og fasilitere tilgang av ATMP-er i EU/EØS land, forankret i Europaparlaments- og rådsforordning om produkter til avansert terapi (Direktiv 2001/83/EF og forordning EF nr. 726/2004.).

Reguleringens kjerneelementer består av en sentralisert markedsføringstillatelse som må bli vedtatt i forkant av markedsføringen av ATMP-produkter (Figur 3-3). Både Committee for Advanced Therapies (CAT) og Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) er underlagt EMA. CAT har en sentral rolle i evalueringen av vitenskapelig dokumentasjon av avansert terapi produkter. CAT har ansvaret for å vurdere blant annet kvalitet, effekt og sikkerhet av disse produktene, og kan, basert på evalueringen, gi en foreløpig vurdering til CHMP (Figur 3-3). Videre vil CHMP foreta en mer omfattende vurdering av søknaden, og komme med anbefaling om hvorvidt medisinen bør godkjennes eller ikke. Den endelige beslutningen om godkjenning foretas av Europakommisjonen, hvor det blant annet legges til grunn den anbefalte beslutningen fra CHMP.

Figur 3-3: Hovedelementer i sentralisert prosedyre for markedsføringstillatelse i Europa



Kilde: European Medicines Agency. Illustrasjon: Oslo Economics. Akronymer: ATMP: advanced therapy medicinal products, EMA: European Medicines Agency, CAT: Committee for Advanced Therapies, CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use.

### 3.3.2 Prosess i beslutningsanalysen i Norge

I Norge anser Legemiddelverket ATMP-er som en type legemiddelbehandling (4). Et legemiddel godkjennes gjennom det europeiske samarbeidet som Norge er en del av gjennom EØS-avtalen.

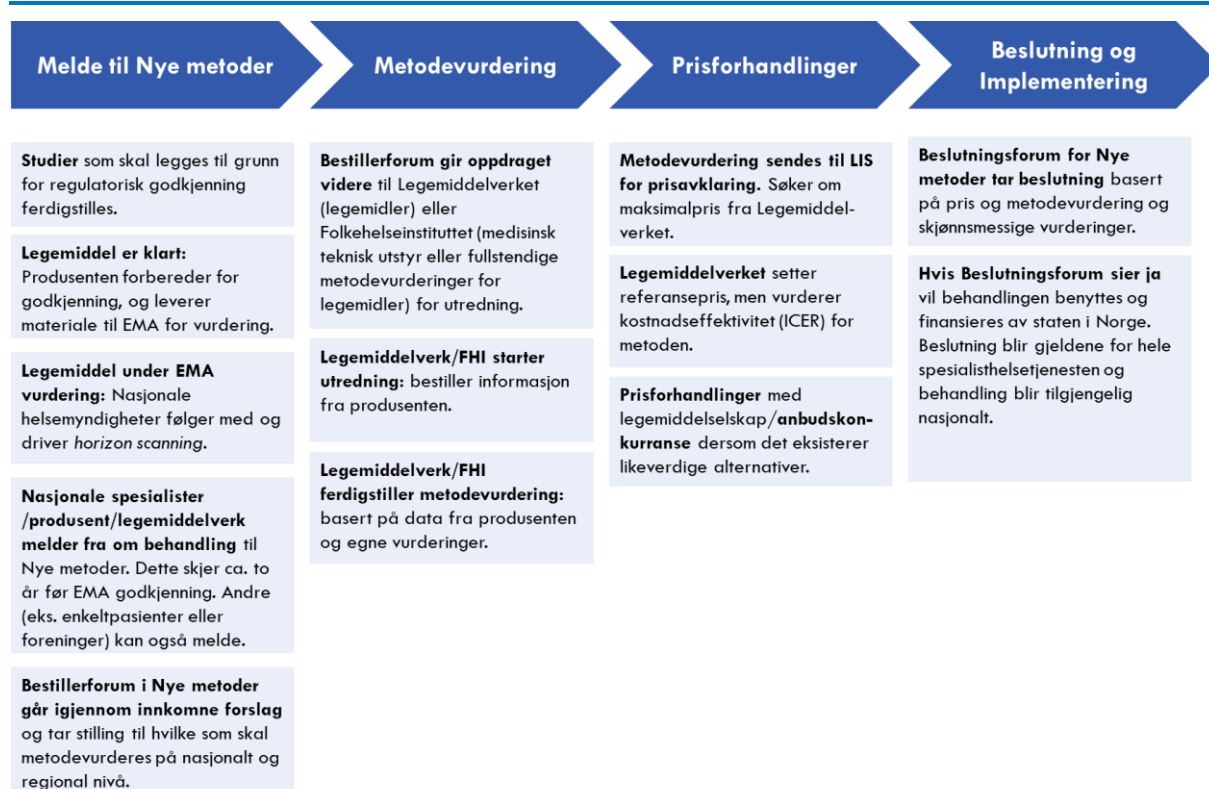
Da Stortinget vedtok endringer i bioteknologiloven den 1. juli 2020, medførte dette at genterapi skulle godkjennes på samme måte som andre legemidler gjennom legemiddeldirektivet<sup>1</sup>. Dette gjaldt legemidler som var omfattet av definisjonen genterapi i forordning om avanserte terapier (EU) nr. 1394/2007 artikkel 2. Endringene i bioteknologiloven medførte at behandling med genterapi ikke lenger skulle vurderes og godkjennes av Helsedirektoratet og Bioteknologirådet.

Behandling med ATMP-er skjer i hovedsak på sykehus og vurdering om finansiering skjer gjennom systemet for Nye metoder. I Norge er det Beslutningsform, bestående av direktørene i de fire regionale helseforetakene (RHF), som tar endelig beslutning om en behandling skal få offentlig finansiering. Arbeidsområde i Nye metoder er basert på et tett samarbeid mellom RHF-ene, helseforetakene (sykehusene), Statens legemiddelverk, Folkehelseinstituttet, Statens Strålevern, Helsedirektoratet og Sykehusinnkjøp HF.

Flere offentlige organer er involvert før en ATMP får offentlig finansiering i Norge. Prosessen for innføring av nye behandlingsmetoder er illustrert i Figur 3-4. Legemiddelverket jobber med å utarbeide en metodevurdering basert på informasjon levert av leverandøren. EMA vurderer kun behandlingens effekt og sikkerhet, mens metodevurderingen inneholder også en vurdering av om kostnadene står i forhold til nytten av behandlingen. Basert på metodevurderingen og tilbudt pris fattes en beslutning om offentlig finansiering i Beslutningsforum basert på prinsippene i Prioriteringsmeldingen (nytte-, ressurs- og alvorlighetskriteriet). I tillegg inngår skjønsmessige vurderinger, blant annet av kvaliteten på dokumentasjonen og budsjettkonsekvensene, i totalvurderingen av et tiltak. Den eksakte betalingsvilligheten for et kvalitetsjustert leveår (dvs. hvilken ICER Beslutningsforum godtar) er ikke offentlig kjent i Norge, og avhenger av tilstandens alvorlighet. Det er grunn til å tro at betalingsvilligheten varierer mellom 275 000 kroner og rundt en million kroner. I forkant av den endelige beslutningen er det vanlig med forhandlinger mellom Sykehusinnkjøp Divisjon Legemidler (LIS), som leder anskaffelsesprosjekter på vegne av alle helseforetak i Norge og markedsautorisasjonsholder.

<sup>1</sup> Direktiv 2001/83 bilag 1 del IV pkt. 2.1.

Figur 3-4: Prosess for innføring av nye behandlingsmetoder i Norge



Illustrasjon: Oslo Economics

### 3.3.3 Prosess i beslutningsanalysen i EU/EØS- land

Prosess for godkjenning og finansiering av nye behandlinger varierer mellom de europeiske landene. Det finnes flere organisatoriske modeller basert på hvilken hovedfunksjon det nasjonale HTA-organet har. Europakommisjonen har nylig publisert en rapport som dokumenterer en omfattende kartlegging av nasjonale HTA-organisasjoner, -programmer og -prosesser i Norge og EU (1).

Kartleggingen fant at 25 EU-land har et HTA-system for å informere nasjonal beslutningstaking. HTA brukes primært til å informere beslutninger om pris og refusjon, og i 16 EU-land er HTA en obligatorisk del av beslutningstakingen. Organisasjoner og strukturer for HTA-systemet varierer fra store HTA-organer til styringsgrupper og avdelinger i helsedepartementer.

15 EU-land har et enkelt nasjonalt organ med hovedfunksjon å utarbeide HTA-anbefalinger (f.eks. i England og Frankrike), mens 12 land benytter to eller flere organer. For eksempel består HTA-systemet i Italia og Tyskland av to eller flere nasjonale HTA-organer som kombinerer regulatorisk funksjon og pris- og/eller refusjonsfunksjoner. I Sverige og Spania er det to eller flere nasjonale HTA-organer hvorav minst én innehar pris- og refusjonsfunksjoner, mens Finland har et nasjonalt HTA-organ med regulatoriske funksjoner.

Tilsvarende som i Norge, er det i de fleste EU-land leverandører som utarbeider HTA-dokumentasjonen for legemidler som deretter gjennomgås/suppleres av myndighetene. For medisinsk utstyr er det vanligere at myndighetene selv utarbeider dokumentasjonen.

## 4. Tilgang til ATMP-er i Norge og utvalgte europeiske land

De nordiske landene har, sammenlignet med andre europeiske land, begrenset tilgang til ATMP-er i dag. Vår kartlegging viser at tilgangen er særlig god i Tyskland og Storbritannia. Avslag i Beslutningsforum begrunnes ofte med at det er usikkerhet knyttet til langtidseffekt og at prisen er for høy. Håndteringen av usikkerhet i de helseøkonomiske analysene virker å variere mellom land og bruk av alternative prismodeller har bidratt til raskere tilgang i land som Italia, Tyskland, Frankrike, Spania og Storbritannia.

### 4.1 Oversikt over tilgang

En oversikt over tilgangen til ATMP-ene inkludert i analysen er presentert i Tabell 4-1. Som det fremgår av tabellen, er det store forskjeller i tilgangen på tvers av produkter og mellom land.

**Tabell 4-1: Oversikt over tilgang til ATMP-er i utvalgte europeiske land («ja» = godkjent, «ja, men» = godkjent, men med restriksjoner i bruk, «nei» = ikke godkjent)**

	Norge	Danmark	Sverige	Finland	Tyskland	Frankrike	Storbritannia	Italia	Spania
<b>Alofisel</b>	Ja, men	Nei	Nei	Nei***	Ja	Ja, men	Nei	Nei	Ja, men
<b>Imlygic</b>	Nei	Ikke vurdert*	Ja	Nei***	Ja	Ikke vurdert*	Ja, men	Ikke vurdert*	Nei
<b>Kymriah (pedALL)</b>	Ja, men	Ja, men	Ja	Ja	Ja	Ja, men	Ja, men	Ja	Ja, men
<b>Kymriah (DLBCL)</b>	Nei	Nei	Nei**	Ja	Ja	Ja, men	Ja, men	Ja	Ja, men
<b>Luxturna</b>	Nei	Ja	Nei**	Nei*	Ja	Nei***	Ja	Nei	Nei
<b>Strimvelis</b>	Ikke vurdert*	Ikke vurdert*	Ikke vurdert*	Ikke vurdert*	Ikke vurdert*	Ikke vurdert*	Ja, men	Ja	Ikke vurdert*
<b>Yescarta</b>	Nei	Nei	Ja, men	Ja	Ja, men	Ja	Ja, men	Ja	Ja, men

\*Ingen offisiell vurdering tilgjengelig/ikke lansert \*\*Regulatorisk godkjent, men negativ anbefaling fra NT-rådet \*\*\*Kommersielt tilgjengelig, men ingen offentlig anbefaling/finansiering. Oversikt over kilder til beslutninger er presentert i Vedlegg B.

### 4.2 Sammenligning av tilgang og vurderinger som er lagt til grunn

For fem av de seks ATMP-ene inkludert i vår analyse (6 av 7 indikasjoner) var det søkt om refusjon i Norge per desember 2020. SLV har gjennomført seks metodevurderinger for disse produktene (en per

Kymriah til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) for barn og unge er den eneste behandlingen som per desember 2020 var godkjent i alle landene inkludert i kartleggingen. For behandling av diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er Kymriah tatt i bruk i både Finland, Tyskland, Frankrike, Storbritannia, Italia og Spania, men ikke i Norge, Sverige og Danmark. Norge og Danmark er de eneste landene som ikke har tatt i bruk Yescarta, mens Strimvelis kun er godkjent for bruk i Storbritannia og Italia.

Som det fremgår av oversikten i Tabell 4-1 er tilgangen i større grad begrenset i de nordiske landene, hvor Norge og Danmark har godkjent to behandlinger, mens Sverige og Finland har godkjent tre. Tyskland og Storbritannia (6) og Frankrike, Italia og Spania (4) har alle tatt i bruk disse nye terapiene i større grad enn i de nordiske landene. I Tyskland og Italia er de godkjente behandlingene tatt i bruk uten fastsatte begrensninger, mens Frankrike, Storbritannia og Spania i større grad har knyttet begrensninger til bruken og krav om at ytterligere informasjon innhentes.

indikasjon). Av de seks søknadene er to godkjent av Beslutningsforum (Alofisel og Kymriah (pediatrisk ALL). Godkjenningen av Alofisel forutsetter at behandlingen gis ved Oslo universitetssykehus (OUS) eller Akershus universitetssykehus (Ahus). Av vedtaket fremgår det også at nødvendige avtaler mellom leverandør og apotekene må på plass, og at prisen må være lik eller

lavere enn prisen som var grunnlag for beslutningen (konfidensiell pris).

For Strimvelis er det ikke søkt om finansiering i Norge. Imlygic, Luxturna, Kymriah (DLBCL) og Yescarta har fått avslag i Beslutningsforum. For Kymriah (DLBCL) og Yescarta er det satt i gang arbeid med en reevaluering og ny metodevurdering.

Behandlingstiden fra EMA-godkjenning til eventuell godkjenning i Beslutningsforum er varierende. For

Alofisel gikk det totalt 311 dager (EMA-godkjenning 23. mars 2018 og godkjent i Norge 28. januar 2019), mens for Kymriah (pediatrisk ALL) tok prosessen 119 dager (EMA-godkjenning 20. august 2018 og godkjent i Norge 17. desember 2018).

Av sakene der det foreligger en negativ beslutning er det særlig to begrunnelser som går igjen. Beslutningsforum peker på at det er usikkerhet knyttet til langtidseffekter av behandlingen og at den tilbudte prisen er for høy (Tabell 4-2).

**Tabell 4-2: Avslag i Beslutningsforum for ATMP-er godkjent av EMA**

Behandling	Vedtaksdato	Beslutning
Tisagenlecleucel ( <b>Kymriah</b> ) Behandling av diffust storcellet B-cellelymfom	23.09.2019	<ol style="list-style-type: none"><li>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.</li><li>2. Det er <b>betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten</b> av behandlingen. <b>Prisen er for høy</b> i forhold til den dokumenterte effekt.</li></ol>
Voretigene Neparvovec ( <b>Luxturna</b> ) Genterapi ved Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65 gen	30.3.2020	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Voretigene neparvovec (Luxturna®) innføres ikke nå til behandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.</li><li>2. Voretigene neparvovec (Luxturna®) er et nytt behandlingstilbud som kan bremse synstapet ved arvelig retinal dystrofi. Det er dokumentert effekt av behandlingen, men <b>usikkerhet knyttet til langtidseffekten</b>. Det er ønskelig å ta metoden i bruk på denne indikasjonen, men <b>den aktuelle prisen er alt for høy</b>.</li></ol>
Axicabtagene ciloleucel ( <b>Yescarta</b> ) Behandling av diffust storcellet B-celle lymfom, primært mediastinalt B-celle lymfom og transformert follikulært lymfom	24.02.2020	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Axicabtagene ciloleucel (Yescarta) innføres ikke til behandling av diffust storcellet B-cellelymfom eller primært mediastinalt B-cellelymfom.</li><li>2. Det er <b>betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten</b> av behandlingen. <b>Prisen er for høy</b> i forhold til den dokumenterte effekt.</li></ol>
Talimogene laherparepvec ( <b>Imlygic/T-Vec</b> )	11.06.2018	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Talimogene laherparepvec (Imlygic/T-Vec) innføres ikke til behandling av metastatisk malignt melanom.</li></ol>

Kilde: Nye metoder

#### 4.2.1 Nærmere om forskjeller i tilgang

Kartleggingen presentert i Tabell 4-1 over viser at det er forskjeller i tilgang både mellom de nordiske landene og europeiske land. Sverige og Storbritannia sine systemer har mange fellestrekk med det norske, og bruk av metodevurderinger er sentralt ved vurdering av offentlig finansiering. For disse landene offentliggjøres også vurderingene, noe som gjør det mulig å gjøre en grundigere sammenligning. I tillegg til å se på forskjeller i de nasjonale vurderingene i

Norge, Sverige, og Storbritannia har vi sett nærmere på vurderingene av Yescarta for utvalgte europeiske land. Ved utgangen av 2020 var denne behandlingen godkjent for bruk i alle landene som inngikk i vår kartlegging, med unntak av Norge og Danmark.

#### Sammenligning av Norge og Sverige

Systemet for godkjenning av nye metoder i Sverige ligner det norske, og begge land baserer beslutninger om innføring av nye legemidler på metodevurderinger

hvor det beregnes kostnadseffektivitet. NT-rådet i Sverige gir anbefalinger til regionene for ATMP-er.

Alofisel er godkjent i Norge forutsatt at avtaler om pris er på plass og at behandlingen skjer på OUS eller Ahus. Alofisel er ikke anbefalt av NT-rådet i Sverige da TLV mener usikkerheten knyttet til langtidseffekter er for stor.

NT-rådet har derimot anbefalt Yescarta, en behandling som fikk avslag i Beslutningsforum i februar 2020. TLV har anslått kostnadseffektivitetsratioen (ICER) for Yescarta til mellom 1 og 1,4 millioner svenske kroner, mens SLV har beregnet den til mellom 1,3 og 1,4 millioner norske kroner.

Nasjonale forhandlinger er gjennomført i Sverige og behandlingen er godkjent forutsatt at deler av kostnadene dekkes av produsenten via en etterbetalingsløsning. I Norge er det satt i gang en ny vurdering av Yescarta basert på oppdaterte data.

Imlygic er også tilgjengelig i Sverige og det er opp til regionene hvorvidt de ønsker å ta legemiddelet i bruk. Det finnes ingen offentlig vurdering eller anbefaling så vidt vi er kjent med. Imlygic fikk avslag i Beslutningsforum sommeren 2018 på grunn av manglende dokumentasjon. SLV oppgir at det ikke er god nok dokumentasjon til å beregne ICER, men har gjennomført sensitivitetsanalyser hvor ICER varierer mellom 0,2 og 1,5 millioner kroner.

**Tabell 4-3: Sammenligning av metodevurderinger i Norge og Sverige for ulike ATMP-er**

ATMP	Norge		Sverige	
	ICER	Status	ICER	Status
<b>Alofisel</b>	ICER på NOK 1,5 millioner per QALY	<b>Godkjent med begrensning</b> Forutsetter behandling på OUS/Ahus og at nødvendige avtaler er på plass. Pris kan ikke overstige pris lagt til grunn ved beslutning	ICER mellom SEK 0,7 og 2,4 millioner	<b>Ikke godkjent</b> Anbefales ikke på grunn av mange dokumentasjon om effekt.
<b>Imlygic</b>	Ikke god nok dokumentasjon til å beregne ICER. I sensitivitetsanalyser varierer ICER mellom NOK 0,2 og 1,5 millioner	<b>Ikke godkjent</b> Avslått på grunn av for høy ICER og begrenset dokumentasjon	<b>Godkjent</b> Ingen offisiell vurdering/anbefaling – opp til regionene om de ønsker å ta den i bruk	
<b>Yescarta</b>	ICER mellom NOK 1,3 og 1,4 millioner sammenlignet med BSC/kjemoterapi	<b>Ikke godkjent</b> Avslått på grunn av for høy ICER Ny vurdering basert på oppdaterte data (pågående)	ICER mellom SEK 1,0 og 1,4 millioner	<b>Godkjent med begrensning</b> Godkjent for pasienter som har forsøkt to andre behandlinger. Krav om rapportering til pasientregister.

Kilde: Nye metoder og NT-rådet. Merk: Tabellen inkluderer kun ATMP-er der det er forskjell i tilgang. TLV: Tandvårds- og läkemedelsförmånsverket, QALY = Quality adjusted life year, BSC = Best supportive care, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, AUP = Apotekenes utsalgspris

### Sammenligning av Norge og Storbritannia

Kartleggingen presentert i Tabell 4-1 viser at Storbritannia er et av de europeiske landene som ligger lengst fremme når det gjelder å sikre at pasienter får tilgang til ATMP-er. Tilsvarende som i Norge har Storbritannia et system der man bruker metodevurderinger for å vurdere nytte og kostnader ved nye behandlingsalternativer. Analysene gjennomføres av NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) og dokumentasjonen ligger offentlig tilgjengelige på NICE sine nettsider. I Tabell 4-4 presenteres en sammenligning av

vurderingene som er gjort i Norge og Storbritannia for ATMP-ene inkludert i vår analyse. Som det fremgår av tabellen er estimert inkrementell kostnad-effekt-ratio (ICER) i Norge som regel høyere og med et større usikkerhetsspenn enn hva som er tilfelle for NICE sine vurderinger.

Forskjeller i inkrementell kostnad-effekt-ratio (ICER) kan både skyldes forhold på kostnads- og nyttesiden. For denne type terapier er det imidlertid ofte kun mindre forskjeller i kostnadene mellom europeiske land da prisene som blir tilbudt fra produsentene er

relativt like. En høyere ICER i Norge synes dermed å være en følge av at vurdering av helsegevinsten av disse behandlingene er vurdert å være lavere av SLV sammenlignet med NICE. Dette til tross for at studiene og annen informasjonen SLV og NICE mottar er den samme, at alternativ behandling (komparator) i stor grad er lik (med noen unntak) og at det ikke synes grunn til å anta en større usikkerhet om

behandlingseffekt i Norge enn i England. I saker hvor usikkerheten er stor tenderer Storbritannia å innføre behandlingen, men med restriksjoner i bruk og krav om innhenting av ytterligere informasjon. I Norge har disse behandlingene ikke blitt godkjent, og det er satt i gang arbeid med en ny metodevurdering for enkelte av produktene.

**Tabell 4-4: Sammenligning av metodevurderinger i Norge og Storbritannia for ulike ATMP-er**

ATMP	Norge		Storbritannia	
	ICER	Status	ICER	Status
Imlygic	Ikke er god nok dokumentasjon til å beregne ICER.  I sensitivitetsanalyser varierer ICER mellom NOK 0,2 og 1,5 millioner	<b>Ikke godkjent</b>  Avslått på grunn av for høy ICER og begrenset dokumentasjon	ICER sammenlignet med Dacarbazine: £23,900  ICER sammenlignet med BSC: £24,100	<b>Godkjent med begrensning</b>  Vurdert som kostnadseffektiv sammenlignet med dacarbazine og BSC for pasienter som ikke kan få andre immunterapier
Kymriah (DLBCL)	ICER mellom NOK 1,8 og 2,4 millioner (maks AUP)	<b>Ikke godkjent</b>  Avslått på grunn av for høy ICER  Ny vurdering basert på oppdaterte data (pågående)	ICER mellom £42,991 og £55,403 per QALY	<b>Godkjent med begrensning</b>  Godkjent for pasienter som har forsøkt to andre behandlinger og der krav i «Managed access agreement» er oppfylt.
Luxturna	ICER på NOK 2,4 millioner per QALY sammenlignet med BSC	<b>Ikke godkjent</b>  Avslått på grunn av for høy ICER	ICER mellom £114,956 og £155,750 per QALY sammenlignet med BSC	<b>Godkjent</b>  Anbefales til bruk ihht. markedsføringstillatelse. Enkel rabatt avtale.
Strimvelis	Ingen offisiell vurdering		Høyeste sannsynlige ICER anslått til £120,506 per QALY sammenlignet med stamcellebehandling	<b>Godkjent med begrensning</b>  Anbefalt til bruk ihht. markedsføringstillatelse dersom stamcellebehandling ikke er mulig
Yescarta	ICER mellom NOK 1,3 og 1,4 millioner sammenlignet med BSC/kjemoterapi	<b>Ikke godkjent</b>  Avslått på grunn av for høy ICER  Ny vurdering basert på oppdaterte data (pågående)	Presis ICER ikke rapportert av konfidensialitetshensyn. ICER over £50,000 per QALY	<b>Godkjent med begrensning</b>  Godkjent for pasienter som har forsøkt to andre behandlinger og der krav i «Managed access agreement» er oppfylt.

Kilde: Nye metoder og NICE. Merk: Tabellen inkluderer kun ATMP-er der det er forskjell i tilgang. QALY = Quality adjusted life year, BSC = Best supportive care, ICER = Incremental cost-effectiveness ratio, AUP = Apotekenes utsalgspris. I 2020 tilsvarte £1 = NOK11,6.

#### Sammenligning av tilgang til Yescarta

Yescarta var godkjent for bruk i alle landene inkludert i analysen, med unntak av Norge og Danmark. I

Tabell 4-5 gir vi en oversikt over beslutningsgrunnlaget i Norge og i utvalgte europeiske land. I Norge ble produktet avslått på grunn av for høy ICER og usikkerhet omkring langtidsutfall og komparativ

effekt; en ny vurdering basert på oppdaterte data er pågående. I Danmark ble Yescarta avslått av samme grunn; at klinisk merverdi og kostnad ikke sto i rimelig forhold til beste tilgjengelig behandling, og evidensens kvalitet ble vurdert som meget lav.

I landene som har godkjent Yescarta ble det også konkludert at usikkerheten var stor, særlig hva gjelder langtidseffekt og komparativ effekt (Yescarta sammenlignet med beste tilgjengelig behandling),

ettersom dokumentasjonen er basert på en studie med kun ett behandlingsløp (single arm study). Flere av landene som har godkjent produktet (bl.a. Tyskland og England) har derfor lagt til grunn betingelse om at ytterligere data innhentes og at det deretter gjøres en ny vurdering. Tilsvarende beslutning med godkjenning og krav om ytterligere data er ikke fattet i Norge, isteden har behandlingen fått avslag med krav om at det gjennomføres en helt ny metodevurdering.

**Tabell 4-5: Sammenligning av metodevurdering av Yescarta i utvalgte europeiske land**

	Godkjent	Hoved-komparator	ICER	Omtale av usikkerhet i beslutningsgrunnlag og eventuelle betingelser
<b>Norge</b>	Nei – reevaluering pågår	BSC/kjemoterapi	NOK1,4 millioner per QALY i ITT-populasjonen og NOK1,3 millioner per QALY i mITT-populasjon (infuserte pasienter)	<b>Beslutning i Beslutningsforum:</b> Det er betydelig usikkerhet knyttet til langtidseffekten av behandlingen. Prisen er for høy i forhold til den dokumenterte effekt.  Legemiddelverket nevner i sin HTA bl.a. at det mangler dokumentasjon på komparativ effekt (single arm study) og at det er usikkerhet omkring langtidsutfall, både effekt og safety.
<b>Danmark</b>	Nei	Ikke oppgitt	ICER ikke oppgitt. Inkrementell kostnad per pasient (AIP pris) er DKK3,05 millioner	Medisinrådet vurderer at det ikke er et rimelig forhold mellom klinisk merverdi og kostnaden ved behandling sammenlignet med beste tilgjengelige behandling. Evidensens kvalitet vurderes som meget lav.
<b>Sverige</b>	Ja, men	BSC / tre kjemoterapi kombinasjoner	ICER er estimert til mellom SEK 1,0 og 1,4 millioner	Avtale om at selskapet refunderer deler av kostnadene til regionene.
<b>Finland</b>	Ja	Standard of care (kjemoterapi og rituximab)	EUR69,000 per QALY	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Størst usikkerhet knyttet til modellering og ekstrapolering av terapeutisk effekt.</li> <li>• Begrenset oppfølgingstid på dataene.</li> <li>• Usikkerhet omkring andelen pasienter som blir kurert permanent – dette har stor betydning for C/E og mangler langtidsdata.</li> <li>• Mangler dokumentasjon på komparativ effekt mellom Yescarta og SOC.</li> </ul>
<b>Tyskland</b>	Ja, men	BSC/Ingen komparator	Ikke oppgitt	Krever at ytterligere evidens innhentes for å demonstrere langsiktig klinisk verdi og kostnadseffektivitet innen 15. mai 2022.
<b>Storbritannia</b>	Ja, men		Konkluderer med at ICER er høyst usikker	Usikkerheten er stor fordi det mangler langtidsdata og data på komparativ effekt. Ytterligere evidens må innhentes, innen omkring februar 2022. Etter dette vil NICE beslutte om det skal brukes i NHS. Inntil da er det tilgjengelig gjennom Cancer Drugs Fund.
<b>Italia</b>	Ja	BSC/kjemoterapi	EUR54,699	Angitt som «innovative drug» og benytter «payment at results (PAR) modell»
<b>Spania</b>	Ja, men	BSC	Ikke oppgitt	Tilgang til produktet følger etablerte retningslinjer i «Plan for the approach of advanced therapies in the national system of health: CAR-T drugs».

**Kilde:** Offentlig tilgjengelig informasjon fra legemiddelmyndighetene i de respektive landene og innspill fra oppdragsgiver. Frankrike er ekskludert pga. manglende informasjon.

### 4.3 utfordringer knyttet til evaluering av ATMP-er

Å sikre rask og effektiv innføring av ATMP-er i Norge har vist seg å være krevende, og det er flere utfordringer knyttet til dagens system. Det er ikke bare Norge som står ovenfor disse utfordringene og

flere land, herunder Norge, har satt i gang arbeid for å forbedre sine systemer.

Felles for ATMP-er er at de har flere kjennetegn som gjør at dagens rammeverk for evaluering ikke fungerer optimalt (Figur 4-1).

**Figur 4-1: Sentrale utfordringer ved evaluering av ATMP-er**



Illustrasjon Oslo Economics

ATMP-er er ofte rettet mot små pasientgrupper med få andre aktuelle behandlingsalternativer. Dette gjør det utfordrende å gjennomføre store sammenligningsstudier og å innhente robust dokumentasjon om nytten av behandlingen. Typisk for disse behandlingene er at det ofte er gjennomført enarmede studier, hvor alle pasienter får den nye behandlingen fordi det ikke lar seg gjøre å gjennomføre direkte sammenligninger (eksempelvis fordi det ikke er etisk forsvarlig å gi en gruppe pasienter placebo). Dette bidrar til større usikkerhet knyttet til den relative behandlingseffekten.

Siden behandlingene ofte er rettet mot små pasientgrupper og sjeldne sykdommer kan det være få kliniske eksperter på feltet. Begrenset tilgang til eksperter og kompetanse kan medføre større usikkerhet forbundet med forutsetningene som legges til grunn i de helseøkonomiske vurderingene og øke usikkerheten knyttet til resultatene.

ATMP-er er ofte engangsbehandlinger med kurativt siktemål. Dersom man skal være helt sikker på behandlingens langtidseffekter før den innføres er det nødvendig å følge pasientene i de kliniske studiene over svært lang tid. I praksis vil dette innebære at pasienter ikke får tilgang før lang tid etter at behandlingen ble utviklet, noe som medfører et stort tap for den enkelte og samfunnet som helhet. Incentivene til å utvikle nye behandlingsalternativer vil også bli svært begrenset. Løsningen på dette problemet har vært å ekstrapolere effektene i de helseøkonomiske analysene ved å bruke ulike statistiske modeller. Ekstrapolering av langtidseffekter innebærer usikkerhet da behandlingen både kan være mer eller mindre effektiv enn hva disse modellene anslår. Ettersom det ofte er engangsbehandlinger påløper kostnadene i dag,

samtidig som nytten kommer langt frem i tid. Siden virkninger som oppstår i dag tilleggs større vekt enn de som påløper i fremtiden vil behandlinger hvor kostnaden påløper i dag, og effektene kommer langt frem i tid, bli vurdert som mindre lønnsomme sammenlignet med behandlinger der det påløper en årlig behandlingskostnad. I tillegg vil forutsetninger som legges til grunn for ekstrapolering av langtidseffekter være særlig avgjørende for kostnadseffektiviteten til ATMP-er.

## 4.4 Mulige årsaker til ulikheter i tilgang

Årsakene til at disse nye behandlingene ikke innføres i Norge er i hovedsak begrunnet med at det er stor usikkerhet knyttet til langtidseffektene, og at tilbudt pris er for høy. Det er en generell utfordring for ATMP-er at beslutninger må fattes basert på umoden dokumentasjon, og hvordan usikkerhet håndteres i de økonomiske analysene er svært avgjørende for om pasienter får tilgang til behandlingen eller ikke.

Hvordan usikkerhet knyttet til langtidseffekter blir håndtert varierer mellom ulike land. Kartleggingen presentert over kan tyde på at de nordiske landene i større grad er risikoaverse når de fatter beslutninger enn hva som er tilfelle for andre land i Europa. Den anslåtte kostnadseffektiviteten tenderer til å være vesentlig dårligere i Norge, noe som både kan skyldes forskjeller i estimert nytte og kostnadsnivå. Håndtering av langtidseffekter i de helseøkonomiske analysene er trolig en av de viktigste årsakene til disse forskjellene hvordan kostnadseffektivitet blir vurdert.

Generelt virker de nordiske landene å være mindre villige til å godkjenne ATMP-er fordi de opplever usikkerheten som stor. Land som Frankrike, Storbritannia, Italia og Spania har i større grad tatt i bruk disse behandlingene, blant annet gjennom alternative løsninger for godkjenning. Eksempelvis har Storbritannia og Frankrike gitt tilgang, men med krav om at det skal samles inn virkelighetsdata (real world evidence) som kan benyttes til å evaluere effektene på nytt ved et senere tidspunkt. Resultatbaserte refusjonsordninger, hvor produsenten får betalt avhengig av den faktiske effekten, har også blitt tatt i bruk i flere europeiske land for å sikre tilgang til terapier hvor usikkerheten forbundet med nytten er stor. I Tyskland har flere behandlinger blitt godkjent mot rabatter avhengig av utfall, og Italia og Spania har benyttet ordninger med stegvis betaling avhengig av behandlingseffekt for å sikre tilgang. I Norge er slike innkjøpsordninger ikke tatt i bruk.

## 5. Mulige løsninger for raskere tilgang i Norge

*De nordiske landene virker å skille seg ut når det gjelder å ha begrenset tilgang til ATMP-er. Mulige løsninger for å sikre raskere tilgang kan være å endre praksis knyttet til håndtering av usikkerhet, gi tilgang med visse begrensninger eller krav eller benytte alternative prismodeller for risikodeling.*

Å sikre rask tilgang til nye, effektive behandlinger er viktig av flere årsaker. For det første bidrar det til flere gode leveår ved at pasienter lever lengre og får høyere livskvalitet. Det er også viktig for å hindre en ytterligere todeling av helsetjenesten i Norge. Den norske helsetjenesten og vårt skattesystem fungerer som en felles forsikringsordning og vi er avhengig av at den offentlige finansierte helsetjenesten kan tilby gode tjenester til innbyggerne. Dersom tilgangen til nye behandlingsalternativer er begrenset, vil flere velge å kjøpe disse behandlingene privat eller tegne helseforsikringer som gjør at de får tilgang. Dette vil medføre større ulikhet i samfunnet. Fremover blir det også viktig at Norge satser på kliniske studier og at systemet vårt er rigget på en måte som sikrer at vi bygger kompetanse på nye behandlinger. God kompetanse er nødvendig både for at nye behandlinger skal kunne tilbys i Norge og for at det skal være et attraktivt sted å gjennomføre kliniske studier.

Som diskutert tidligere skiller Norge og de andre nordiske landene seg negativt ut når det gjelder tilgang til ATMP-er. Både Norge, Sverige og Danmark jobber med å utvikle systemer og rammeverk for å håndtere de utfordringene vi står overfor, og det finnes flere mulige løsninger for å sikre rask tilgang til nye behandlingsalternativer.

### **Endre praksis knyttet til håndtering av usikkerhet**

Av Prioriteringsmeldingen fremgår det at beslutninger om nye tiltak i helsetjenesten skal baseres på forventet nytte og kostnad. Samtidig fremgår det at økt risiko, alt annet likt, skal vurderes negativt.

Ved vurdering av nye legemidler, og særlig ATMP-er, vil den forventede nytten i stor grad være avhengig av parameterne som blir valgt i de statistiske analysemodellene. Her er det ofte uenigheter mellom leverandørene og Statens legemiddelverk. I praksis opptrer SLV som risikoavers, noe som vil si at de preferer en sikker nytte fremfor en usikker nytte. Som diskutert tidligere blir høy usikkerhet ofte brukt for å forsvare negative beslutninger i Beslutningsforum. De helseøkonomiske analysene bør gjøres ut fra et risikonøytralt perspektiv, mens vurderinger om hvilken risiko man bør ta bør fattes av beslutningstaker.

Usikkerheten håndteres ved at analyseperioden avgrensnes og ved å bruke en risikoekvivalent som tillegger fremtidig nytte mindre verdi<sup>2</sup>.

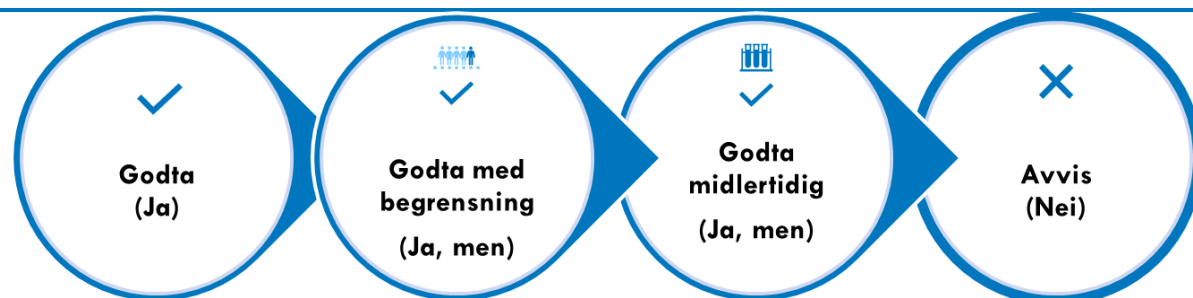
I tillegg benyttes en rekke modellspesifikke usikkerhetsanalyser.

### **Gi betinget eller midlertidig tilgang i påvente av mer informasjon**

Samtidig bør man ikke godkjenne en ny behandling uten at det er tilstrekkelig dokumentert at kostnaden står i forhold til nytten. Beslutninger om innføring av nye metoder i Norge har tradisjonelt hatt to utfall. Enten godkjennes metoden eller så godkjennes den ikke. Et mulig tiltak for å sikre raskere tilgang er å gå bort fra denne praksisen, og åpne for å gi nye behandlingsalternativer godkjenning med visse krav. Dette kan for eksempel være at tilgangen blir begrenset på et vis, eller at det settes krav til å innhente ytterligere informasjon (real world evidence). Alternativt kan man gi midlertidig godkjenning for en periode, og gjennomføre nye vurderinger på et senere tidspunkt. Dette vil gi beslutningstaker mer informasjon og vil kunne redusere usikkerheten forbundet med beslutningen, samtidig som pasientene har tilgang i perioden hvor man venter på mer informasjon. Det kan imidlertid være krevende å ta vekk behandling som mange pasienter allerede har fått tilgang til hvis det viser seg at kostnadseffektiviteten er lavere enn ventet.

<sup>2</sup> Ved justering av virkninger til dagens verdi (diskontering), benytter SLV en diskonteringsrate på fire prosent, hvorav to prosent utgjør en risikoekvivalent. Resultatet av denne praksisen er at virkninger (som regel helsegevinster) som kommer langt frem i tid blir verdsatt lavere enn virkninger (ofte kostnader) som påløper i dag.

Figur 5-1: Alternativer for beslutninger om nye behandlingsalternativer



**Godta med begrensning:** Godkjenning for enkelte pasientgrupper (f.eks. alder) eller start-/stoppkriterier

**Godta midlertidig:** Godkjenne med krav om at det innhentes ytterligere informasjon (med ny vurdering senere)

Illustrasjon Oslo Economics

### Ta i bruk nye prismodeller for risikodeling

En vanlig årsak til at nye behandlingsalternativer ikke blir innført i Norge er at innkjøpers krav til flat, prosentvis rabatt ikke alltid kan imøtekommes av leverandøren. Som diskutert tidligere har flere andre europeiske land benyttet alternative prisingsmodeller for å sikre tilgang til ATMP-er. Det finnes en rekke alternative modeller som kan bidra til at risikoen i større grad fordeles mellom innkjøper og leverandør. Dette er blant annet gjort ved innføringen av Luxturna i Danmark. En utfordring med denne type løsninger er at de kan være ressurskrevende å følge opp, men i noen tilfeller vil trolig nytten kunne overstige kostnadene.

I juni 2020 besluttet Beslutningsforum at det skal innføres et rammeverk for prisavtaler med mål om å bedre legge til rette for rask tilgang til effektive legemidler. Som hovedregel skal avtalene baseres på flat rabatt, men det skal etableres et rammeverk for

unntaksvis bruk av alternative prismodeller.

Sykehusinnkjøp HF kan etter forhåndsgodkjenning av fagdirektørene i RHF-ene utarbeide enkle avtaleforslag, eksempelvis pris-volum-avtaler, mens mer kompliserte avtaler må forhåndsgodkjentes av Beslutningsforum før forhandlingene igangsettes.

Det er i dag satt i gang forskningsprosjekter ved norske universiteter knyttet til hvordan vi bedre kan hensynta usikkerhet i økonomiske evalueringer i helsetjenesten og alternative prismodeller, eksempelvis PRECISE-prosjektet ved Universitet i Oslo.

Både ATMP- og HTA-feltet er i rask utvikling, og vil trolig se store endringer i fremtiden. Det er viktig at myndigheter og våre systemer tilpasses denne utviklingen for å sikre at pasienter får rask tilgang til innovative behandlinger og at beslutningene som fattes gir effektiv ressursutnyttelse.



## 6. Referanser

1. **Chamova, J.** *Mapping of HTA national organisations, programmes and processes in EU and Norway*. s.l. : Europakommisjonen, 2017.
2. **Alliance of regenerative medicine.** Alliance of regenerative medicine. [Internett] 26 februar 2020. [Sisert: 6 januar 2021.] <https://alliancerm.org/wp-content/uploads/2020/02/AH-CAR-TCR-meeting-Feb-2020-FINAL.pdf>.
3. **Statens legemiddelverk.** [Internett] 2019. [Sisert: 7 November 2020.] [https://legemiddelverket.no/godkjenning/godkjenning-av-legemidler/slik-godkjennes-legemidler/europeisk-legemiddelsamarbeid/vitenskapelige-komiteer-og-grupper#committee-for-medicinal-products-for-human-use-\(chmp,-komiteen-for-legemidler-til-mennesker\)](https://legemiddelverket.no/godkjenning/godkjenning-av-legemidler/slik-godkjennes-legemidler/europeisk-legemiddelsamarbeid/vitenskapelige-komiteer-og-grupper#committee-for-medicinal-products-for-human-use-(chmp,-komiteen-for-legemidler-til-mennesker)).
4. —. [Internett] 2020. [Sisert: 6 Novemer | 2020.] <https://legemiddelverket.no/godkjenning/klassifisering/avansert-terapi>.
5. **Helse- og omsorgsdepartementet.** [Internett] 2009. [Sisert: 5 November 2020.] <https://www.regjeringen.no/no/sub/eos-notatbasen/notatene/2009/sep/legemidler-til-avansert-terapi/id2432314/>.
6. **European Commission.** [Internett] 2020. [Sisert: 7 November 2020.] [https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies\\_en](https://ec.europa.eu/health/human-use/advanced-therapies_en).

## Vedlegg A ATMP-er godkjent av EMA

Tabell 6-1: Oversikt over ATMP-er godkjent av EMA

Name	Developer	Therapeutic Area	Approval date	Status (per October 2020)
<i>Alofisel</i>	Takeda Pharma A/S	Rectal fistula	March, 2018	Approved
<i>ChondroCelect</i>	TiGenix NV	Cartilage Diseases	October, 2009	Approval Withdrawn 2016
<i>Dectova</i>	GSK	Influenza	March 2019	Approved
<i>Glybera</i>	uniQure biopharma BV	Hyperlipoproteinemia Type 1	October, 2012	Exceptional circumstances Withdrawn 2017
<i>Holoclar</i>	Holostem Terapi Avanzate s.r.l	Stem cell transplantation; Corneal diseases	February, 2015	Conditional Approval
<i>Imlygic</i>	Amgen Europe BV	Melanoma	December 2015	Approved
<i>Kymriah</i>	Novartis Europharm Ltd	Precursor B-cell lymphoblastic leukaemia-lymphoma (B-cell ALL)	August 20, 2018	Approved
<i>Kymriah</i>	Novartis Europharm Ltd	Lymphoma, large B-cell, diffuse (DLBCL)	August 20, 2018	Approved
<i>Libmeldy</i>	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Leukodystrophy, Metachromatic	October 2020	Conditional approval*
<i>Luxturna</i>	Novartis Europharm Ltd	Leber Congenital Amaurosis Retinitis Pigmentosa	November, 2018	Approved
<i>MACI</i>	Vericel Denmark ApS	Fractures, Cartilage	June, 2013	Approval Withdrawn 2018
<i>Provenge</i>	Dendreon UK Ltd	Prostatic Neoplasms	September, 2013	Approval Withdrawn 2015
<i>Spherox</i>	CO.DON AG	Cartilage Diseases	July, 2017	Approved
<i>Strimvelis</i>	Orchard Therapeutics (Netherlands) BV	Severe combined immunodeficiency	May, 2016	Approved
<i>Tecartus</i>	Kite Pharma EU BV	Lymphoma, Mantle Cell	October, 2020	Conditional approval*
<i>Yescarta</i>	Kite Pharma EU BV	Lymphoma, follicular; Lymphoma, large B-cell, diffuse	August, 2018	Approved
<i>Zalmoxis</i>	MolMed SpA	Hematopoietic stem cell transplantation; Graft versus host disease	August, 2016	Conditional Approval Withdrawn 2019
<i>Zolgensma</i>	AveXis EU Ltd.	Muscular atrophy, Spinal	May, 2020	Conditional approval
<i>Zynteglo</i>	Bluebird Bio (Netherlands) BV	beta-Thalassemia	May 2019	Conditional approval

\* Positive opinion October 2020

## Vedlegg B Nasjonale beslutninger om finansiering

**Tabell 6-2: Oversikt nasjonale beslutninger**

Produkt	Kilde beslutning
<b>Norge</b>	
Alofisel	<a href="https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Darvadstrocel_%20Alofisel%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf">https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Darvadstrocel_%20Alofisel%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf</a>
Imlygic	<a href="https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Talimogene%20laherparepvec%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20offentlig%20versjon%20(2).pdf">https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Talimogene%20laherparepvec%20-%20Hurtig%20metodevurdering%20offentlig%20versjon%20(2).pdf</a>
Kymriah (pedALL)	<a href="https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenlecleucel%20(Kymriah)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf">https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Tisagenlecleucel%20(Kymriah)%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf</a>
Kymriah (DLBCL)	<a href="https://nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah-indikasjon-ii-revurdering">https://nyemetoder.no/metoder/tisagenlecleucel-kymriah-indikasjon-ii-revurdering</a>
Luxturna	<a href="https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Voretigene%20Neparvovec%20(Luxturna)_ID2016_057_offentlig%20utgave%20-%20oppdatert%20versjon.pdf">https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Voretigene%20Neparvovec%20(Luxturna)_ID2016_057_offentlig%20utgave%20-%20oppdatert%20versjon.pdf</a>
Strimvelis	Ikke lansert – ingen offisiell vurdering
Yescarta	<a href="https://nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-revurdering">https://nyemetoder.no/metoder/axicabtagene-ciloleucel-yescarta-revurdering</a>
<b>Sverige</b>	
Alofisel	<a href="https://janusinfo.se/download/18.46ffb4bf1643b6f9fb021f7/1535626542744/Darvadstrocel-(Alofisel)-180628.pdf">https://janusinfo.se/download/18.46ffb4bf1643b6f9fb021f7/1535626542744/Darvadstrocel-(Alofisel)-180628.pdf</a>
Imlygic	Ingen offisiell vurdering - lokal input
Kymriah (pedALL)	<a href="https://janusinfo.se/download/18.171f9afa16aa413f4d7aff9e/1591007539678/Tisagenlekleucel-(Kymriah)-190517.pdf">https://janusinfo.se/download/18.171f9afa16aa413f4d7aff9e/1591007539678/Tisagenlekleucel-(Kymriah)-190517.pdf</a>
Kymriah (DLBCL)	<a href="https://janusinfo.se/download/18.2f371950171ac3de4123b9ce/1588142414887/Tisagenlekleucel-(Kymriah)-DLBCL-190624-INAKTUELL.pdf">https://janusinfo.se/download/18.2f371950171ac3de4123b9ce/1588142414887/Tisagenlekleucel-(Kymriah)-DLBCL-190624-INAKTUELL.pdf</a>
Luxturna	<a href="https://janusinfo.se/download/18.30896a3216dbdf9df5b3d397/1571053054129/Voretigen-neparvovek-(Luxturna)-191014.pdf">https://janusinfo.se/download/18.30896a3216dbdf9df5b3d397/1571053054129/Voretigen-neparvovek-(Luxturna)-191014.pdf</a>
Strimvelis	Ikke lansert – ingen offisiell vurdering
Yescarta	<a href="https://janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagen-ciloleucel-(Yescarta)-190906.pdf">https://janusinfo.se/download/18.2e2250bc16d03ce47629547/1567756961040/Axikabtagen-ciloleucel-(Yescarta)-190906.pdf</a>
<b>Danmark</b>	
Alofisel	<a href="https://medicinraadet.dk/media/p13budnt/medicinraadets-anbefaling-af-darvadstrocel-til-komplekse-perianale-fistler-vers-10_adlegacy.pdf">https://medicinraadet.dk/media/p13budnt/medicinraadets-anbefaling-af-darvadstrocel-til-komplekse-perianale-fistler-vers-10_adlegacy.pdf</a>
Imlygic	Ingen offisiell vurdering - lokal input
Kymriah (pedALL)	<a href="https://medicinraadet.dk/media/amflowmi/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-tisagenlecleucel-til-all-vers-1-0_adlegacy.pdf">https://medicinraadet.dk/media/amflowmi/mediciner%C3%A5dets-anbefaling-vedr-tisagenlecleucel-til-all-vers-1-0_adlegacy.pdf</a>
Kymriah (DLBCL)	<a href="https://medicinraadet.dk/media/jkccmyej/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-tisagenlecleucel-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-vers-1-0_adlegacy.pdf">https://medicinraadet.dk/media/jkccmyej/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-tisagenlecleucel-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-vers-1-0_adlegacy.pdf</a>
Luxturna	<a href="https://medicinraadet.dk/media/ahzdvdqw/mediciner%C3%A5dets_anbefaling_vedr_voretigene_neparvovec_til_arvelig_rpe65-relateret_nethindedystrofi-vers-_2-0_adlegacy_123043.pdf">https://medicinraadet.dk/media/ahzdvdqw/mediciner%C3%A5dets_anbefaling_vedr_voretigene_neparvovec_til_arvelig_rpe65-relateret_nethindedystrofi-vers-_2-0_adlegacy_123043.pdf</a>
Strimvelis	Ikke lansert – ingen offisiell vurdering
Yescarta	<a href="https://medicinraadet.dk/media/xawlt0hh/medicinraadets-anbefaling-vedr-axicabtagene-ciloleucel-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-vers-1-0_adlegacy.pdf">https://medicinraadet.dk/media/xawlt0hh/medicinraadets-anbefaling-vedr-axicabtagene-ciloleucel-til-diffust-storcellet-b-celle-lymfom-vers-1-0_adlegacy.pdf</a>

---

**Finland**

<i>Alofisel</i>	Ingen offisiell vurdering – lokal input
<i>Imlygic</i>	Ingen offisiell vurdering – lokal input
<i>Kymriah</i> ( <i>pedALL</i> )	<a href="https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+17+2018+Tisagenlecleuseeli+%28Kymriah%29+diffusin+suurisoluisen+B-solulymfooman+hoidossa.pdf/ac0be01c-4834-e5b3-b843-b1a963acd78c?t=1543920444608">https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+17+2018+Tisagenlecleuseeli+%28Kymriah%29+diffusin+suurisoluisen+B-solulymfooman+hoidossa.pdf/ac0be01c-4834-e5b3-b843-b1a963acd78c?t=1543920444608</a>
<i>Kymriah</i> ( <i>DLBCL</i> )	<a href="https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+17+2018+Tisagenlecleuseeli+%28Kymriah%29+diffusin+suurisoluisen+B-solulymfooman+hoidossa.pdf/ac0be01c-4834-e5b3-b843-b1a963acd78c?t=1543920444608">https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+17+2018+Tisagenlecleuseeli+%28Kymriah%29+diffusin+suurisoluisen+B-solulymfooman+hoidossa.pdf/ac0be01c-4834-e5b3-b843-b1a963acd78c?t=1543920444608</a>
<i>Luxturna</i>	Ingen offisiell vurdering – lokal input
<i>Strimvelis</i>	Ingen offisiell vurdering – lokal input
<i>Yescarta</i>	<a href="https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+16+2018+Aksikabtageenisiloleuseeli+%28Yescarta%29+aikuisten+suurisoluisen+B-solulymfoomien+hoidossa.pdf/9437de37-4d09-3b93-9c98-5981473a6b6b?t=1543920447618">https://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+16+2018+Aksikabtageenisiloleuseeli+%28Yescarta%29+aikuisten+suurisoluisen+B-solulymfoomien+hoidossa.pdf/9437de37-4d09-3b93-9c98-5981473a6b6b?t=1543920447618</a>

**Tyskland**

<i>Alofisel</i>	<a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3571/2018-11-22_AM-RL-XII_Darvadstrocel_D-366_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3571/2018-11-22_AM-RL-XII_Darvadstrocel_D-366_BAnz.pdf</a>
<i>Imlygic</i>	<a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogenlaherparepvec_D-237_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2799/2016-12-15_AM-RL-XII_Talimogenlaherparepvec_D-237_BAnz.pdf</a>
<i>Kymriah</i> ( <i>pedALL</i> )	<a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4457/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_ALL_D-529_BAnz.pdf</a>
<i>Kymriah</i> ( <i>DLBCL</i> )	<a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3700/2019-03-07_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel-DLBCL_D-375_BAnz.pdf</a>
<i>Luxturna</i>	<a href="https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3984/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_BAnz.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3984/2019-10-17_AM-RL-XII_Voretigen-Neparvovec_D-436_BAnz.pdf</a>
<i>Strimvelis</i>	Ikke lansert – ingen offisiell vurdering
<i>Yescarta</i>	<a href="https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG_EN.pdf">https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG_EN.pdf</a>

---

---

**Storbritannia**

<i>Alofisel</i>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta556/documents/final-appraisal-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/ta556/documents/final-appraisal-determination-document</a>
<i>Imlygic</i>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta410/resources/talimogene-laherparepvec-for-treating-unresectable-metastatic-melanoma-pdf-82604596507333">https://www.nice.org.uk/guidance/ta410/resources/talimogene-laherparepvec-for-treating-unresectable-metastatic-melanoma-pdf-82604596507333</a>
<i>Kymriah</i> (pedALL)	<a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf</a>
<i>Kymriah</i> (DLBCL)	<a href="https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf">https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/04/cdf-sop.pdf</a>
<i>Luxturna</i>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/resources/voretigene-neparvovec-for-treating-inherited-retinal-dystrophies-caused-by-rpe65-gene-mutations-pdf-50216253809605">https://www.nice.org.uk/guidance/hst11/resources/voretigene-neparvovec-for-treating-inherited-retinal-dystrophies-caused-by-rpe65-gene-mutations-pdf-50216253809605</a>
<i>Strimvelis</i>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/hst7">https://www.nice.org.uk/guidance/hst7</a>
<i>Yescarta</i>	<a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/resources/axicabtagene-ciloleucel-for-treating-diffuse-large-bcell-lymphoma-and-primary-mediastinal-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-pdf-82607030270917">https://www.nice.org.uk/guidance/ta559/resources/axicabtagene-ciloleucel-for-treating-diffuse-large-bcell-lymphoma-and-primary-mediastinal-large-bcell-lymphoma-after-2-or-more-systemic-therapies-pdf-82607030270917</a>

**Frankrike**

<i>Alofisel</i>	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/alofisel_pic_ins_avis3_ct17069.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-02/alofisel_pic_ins_avis3_ct17069.pdf</a>
<i>Imlygic</i>	Ingen offisiell vurdering - lokal input
<i>Kymriah</i> (pedALL)	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/pdf/ZJMA_8_1715536.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/pdf/ZJMA_8_1715536.pdf</a>
<i>Kymriah</i> (DLBCL)	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/pdf/ZJMA_8_1715536.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/pdf/ZJMA_8_1715536.pdf</a> <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/kymriah_ldgcb_pic_ins_avis3_ct17238.pdf</a>
<i>Luxturna</i>	<a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17535_LUXTURNA_PIC_INS_Avis2_CT17535.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17535_LUXTURNA_PIC_INS_Avis2_CT17535.pdf</a>
<i>Strimvelis</i>	Ingen offisiell vurdering - lokal input
<i>Yescarta</i>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/pdf/ZJMA_8_1715536.pdf">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006635/pdf/ZJMA_8_1715536.pdf</a> <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-12/yescarta_pic_ins_avis3_ct17214.pdf</a>

**Italia**

<i>Alofisel</i>	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/ALOFISEL_13123_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/965010/ALOFISEL_13123_v1.0.pdf</a>
<i>Imlygic</i>	<a href="https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-02-10&amp;atto.codiceRedazionale=17A00534&amp;elenco30giorni=true">https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2017-02-10&amp;atto.codiceRedazionale=17A00534&amp;elenco30giorni=true</a>
<i>Kymriah</i> (pedALL)	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/966686/KYMRIAH_13729_ALL_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/966686/KYMRIAH_13729_ALL_v1.0.pdf</a>
<i>Kymriah</i> (DLBCL)	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/966686/KYMRIAH_13729_ALL_v1.0.pdf">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/966686/KYMRIAH_13729_ALL_v1.0.pdf</a>
<i>Luxturna</i>	<a href="https://www.medicoeleggi.com/argomenti000/italia2019/411381-1.htm">https://www.medicoeleggi.com/argomenti000/italia2019/411381-1.htm</a>
<i>Strimvelis</i>	<a href="https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-08-01&amp;atto.codiceRedazionale=16A05546&amp;elenco30giorni=true">https://www.gazzettaufficiale.it/atto/serie_generale/caricaDettaglioAtto/originario?atto.dataPubblicazioneGazzetta=2016-08-01&amp;atto.codiceRedazionale=16A05546&amp;elenco30giorni=true</a>

---

---

Yescarta	<a href="https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Yescarta_Report_Tecnico_12.06.2020.pdf/5424b8df-6716-26a0-3241-fd95f703c236">https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1028586/Yescarta_Report_Tecnico_12.06.2020.pdf/5424b8df-6716-26a0-3241-fd95f703c236</a>
<b>Spania</b>	
Alofisel	<a href="https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-darvadstrocel-Alofisel.pdf?x53593">https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-darvadstrocel-Alofisel.pdf?x53593</a>
Imlygic	<a href="https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-talimogen-laherparepvec-Imlygic-melanoma.pdf?x53593">https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-talimogen-laherparepvec-Imlygic-melanoma.pdf?x53593</a>
Kymriah (pedALL)	<a href="https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_187_web.pdf">https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_187_web.pdf</a> <a href="https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf?x53593">https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf?x53593</a>
Kymriah (DLBCL)	<a href="https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_187_web.pdf">https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_187_web.pdf</a> <a href="https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf?x53593">https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tisagenlecleucel-kymriah-LAL-LCGB.pdf?x53593</a>
Luxturna	Ingen offisiell vurdering - lokal input
Strimvelis	Ingen offisiell vurdering - lokal input
Yescarta	<a href="https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_189_web.pdf">https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/NOTA_INFORMATIVA_DE_LA_CIPM_189_web.pdf</a> <a href="https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-axicabtagenciloleucel-Yescarta-LDCGB-LPMCGB.pdf?x53593">https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-axicabtagenciloleucel-Yescarta-LDCGB-LPMCGB.pdf?x53593</a>

---

\*Sist besøkt 5/2-2021

oslo**economics**

*[www.osloeconomics.no](http://www.osloeconomics.no)*

post@osloeconomics.no  
Tel: +47 21 99 28 00  
Fax: +47 96 63 00 90

Besøksadresse:  
Kronprinsesse Märthas plass 1  
0160 Oslo

Postadresse:  
Postboks 1562 Vika  
0118 Oslo