



Utarbeidet for CONNECT - Norwegian Cancer
Precision Medicine Implementation Consortium

Varig finansiering av IMPRESS- legemidler

oslo**economics**

Tittel: Varig finansiering av IMPRESS-legemidler

Utarbeidet av: Oslo Economics

Oppdragsgiver: CONNECT - Norwegian Cancer Precision Medicine
Implementation Consortium

Publisert: September 2025

Rapportnummer: 2025-50

Kontaktperson: Erik Magnus Sæther / Partner

E-post: ems@osloeconomics.no

Tel: +47 94058192

Foto/illustrasjon forside: Shutterstock

Innhold

Sammendrag	4
1. Bakgrunn og mandat	6
2. IMPRESS og presisjonsmedisin	7
2.1 IMPRESS	7
2.2 Finansiering i og etter IMPRESS	8
2.3 Internasjonalt samarbeid	8
2.4 Nasjonal strategi for persontilpasset medisin	9
2.5 Nye Metoder	9
2.6 Off-label bruk av legemidler i spesialisthelsetjenesten	9
2.7 Ny samarbeidsform	10
3. Effektestimater fra IMPRESS-NORWAY og internasjonalt samarbeid	11
3.1 Effektestimater fra IMPRESS	11
3.2 Helseøkonomiske analyser i IMPRESS	11
3.3 Endepunkter i PRIME-ROSE	11
4. Varig finansiering	12
4.1 Forutsigbarhet	12
4.2 Dokumentasjon	12
4.3 Pris	13
4.4 Samlet vurdering	14
4.5 Veien videre	14
5. Referanser	16

Sammendrag

Det er et mål for Regjeringen at persontilpasset medisin skal være en integrert del av tjenestetilbudet til befolkningen. IMPRESS-Norway er en landsdekkende, nasjonal presisjonsmedisinstudie innen kreft, der man undersøker effekt av målrettet behandling til kreftpasienter uten indikasjon for den aktuelle kreftsykdommen. Målet med studien er at pasienter skal få tilgang til ny kreftbehandling basert på molekylære forandringer i kreftsvulsten.

IMPRESS-studien baserer seg på offentlig-offentlig-privat samarbeid. I Steg 1 og Steg 2 undersøkes effekt og sikkerhet for totalt 24 pasienter. Kohorter der et tilstrekkelig antall av de første 24 pasientene viser positiv klinisk nytte kan videreføres i steg 3, en ekspansjonskohort. Studien er knyttet til CONNECT, et norsk konsortium for implementering av presisjonsmedisin innen kreftbehandling. CONNECT-partnerne omfatter norske universitetssykehus, legemiddel- og teknologiselskaper, Kreftforeningen (pasientorganisasjon), Legemiddelindustrien (LMI), Folkehelseinstituttet, Statens Legemiddelverk og Helsedirektoratet.

Inklusjon i studien krever en molekylær profil med en egnet målrettet kreftbehandling og at det finnes et aktuelt legemiddel tilgjengelig for en annen indikasjon med en pris. Videre må legemiddelselskapet finansiere legemiddelet og gi et studiebidrag per pasient i de første to stegene. Arbeidsgruppe 2 i CONNECT (implementering) ønsker å bidra til avklaringer om rammene for beslutning om varig finansiering av IMPRESS-legemidler etter studien, herunder krav til beslutningsgrunnlag og hvem som har ansvaret for å utarbeide dokumentasjonen. I arbeidsgruppen er det ulike syn på hva som er en hensiktsmessig løsning.

Mange legemidler som vurderes i Nye metoder har dokumentasjon fra små studier og ofte uten kontrollgrupper. Dette er tilsvarende problemstillinger for legemidler som inngår i IMPRESS og aktører på myndighetssiden ser derfor ikke behov for en egen finansieringsordning for IMPRESS-legemidlene. Det tas i dag allerede mange beslutninger om offentlig finansiering hvor det ikke foreligger helseøkonomiske analyser av kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser.

Legemidlene i studien skiller imidlertid seg fra andre legemidler for sjeldne sykdommer ved at legemiddelselskapene ikke har planer om å søke om indikasjon eller offentlig finansiering. Til det er pasientgruppen for liten sett opp mot studiekostnadene og man ønsker ikke å ta juridisk ansvar for off-label bruk. Videre medfører prinsippet om indikasjons-uavhengig prising i Norge og mange andre land at en søknad om innføring kan utløse lavere pris for legemiddelet for alle indikasjoner, ettersom alt salg må skje til prisen som aksepteres for den «minst kostnadseffektive» indikasjonen.

Hvis behandlingstilbudet ikke kan opprettholdes etter steg 3, til tross for dokumentert klinisk nytte i studien, reduserer det pasientenes og befolkningens tillitt til tjenesten og legemiddelselskapene.

IMPRESS-studien vil avdekke om de ulike behandlingene kan gi klinisk nytte, men det utarbeides ikke en helseøkonomisk analyse. Forskere eller forvaltningen kan gjennomføre

helseøkonomiske analyser som grunnlag for beslutning om finansiering, men med indikasjonuavhengig prising er det usikkert om produsentene vil gå inn i en ny prisavtale. I et eksempel fra Nederland er det avtalt at produsenten dekker kostnadene de første ukene mot at myndighetene tar over etter hvert hvis nytte er dokumentert.

Oslo Economics har sammenstilt skriftlig informasjon og intervjuet berørte parter. Vårt mandat fra arbeidsutvalget i CONNECT har vært å kartlegge ulike muligheter og utfordringer, men ikke å konkludere.

Det er de regionale helseforetakene som vil bestemme rammene for varig finansiering av IMPRESS-legemidler. Partene i helseforvaltningen opplever at det nåværende systemet i Nye metoder er fleksibelt nok til å håndtere utfordringene som beskrives i denne rapporten, og at det ikke er behov for særordninger for legemidler som inngår i IMPRESS.

Vi opplever at partene i CONNECT er opptatt av at grunnlaget for det offentlige-offentlige-private samarbeidet kan videreføres til pasientenes beste. Det krever at alle parter er innstilt på å finne konstruktive samarbeidsløsninger. Videre er det behov for å samarbeide internasjonalt slik at en er koordinert innenfor de kliniske miljøene og firmaene på tvers av landegrensene og mellom de ulike landenes myndigheter.

1. Bakgrunn og mandat

Målet til CONNECT er å innføre presisjonsmedisin innen kreftbehandling raskere. IMPRESS-Norway er en studie som er åpen for pasienter med langtkommen, ikke-kurerbar kreft, der man undersøker effekt av målrettet behandling, uten indikasjon for den aktuelle kreftsykdommen. Arbeidsgruppe 2 i CONNECT ønsker å bidra til avklaringer om rammene for varig finansiering av IMPRESS-legemidler etter studien.

CONNECT er et norsk konsortium for implementering av presisjonsmedisin innen kreftbehandling. CONNECT-partnerne omfatter norske universitetssykehus, legemiddel- og teknologiselskaper, Kreftforeningen (pasientorganisasjon), Legemiddelindustrien (LMI), Folkehelseinstituttet, Statens Legemiddelverk og Helsedirektoratet.

IMPRESS-Norway inngår i et samarbeid med flere europeiske tilsvarende studier gjennom PRIME-ROSE (Taskén, et al., 2024; PRIME-ROSE, 2025). Studien har grenseflate mot den store europeiske satsningen PCM4EU - Personalised Cancer Medicine for all EU citizens.

IMPRESS-studien består av tre steg (IMPRESS-Norway, 2021). I Steg 1 og Steg 2 undersøkes effekt og sikkerhet for totalt 24 pasienter per kohort som åpnes. I steg 3, ekspansjonskohorten, undersøkes effekt i en større pasientgruppe. Kun én ekspansjonskohort har foreløpig åpnet i Norge. Studien finansieres gjennom et samarbeid mellom det offentlige og legemiddelselskapene.

Det er de fire regionale helseforetakene som treffer vedtak om bruk av legemidler i spesialisthelsetjenesten, organisert gjennom Nye Metoder og Beslutningsforum.

Mange legemidler som vurderes i Nye metoder har dokumentasjon fra små studier og ofte uten kontrollgrupper. Legemidler som inngår i IMPRESS-studien skiller seg likevel noe fra disse ved at indikasjonen for pasientgruppen ikke er vurdert av EMA. Det er snakk om 3-5 aktuelle pasienter per år

og legemiddelselskapene forventer ikke at det er finansieringsgrunnlag for pasientgruppen i studien og utarbeider derfor ikke ordinert beslutningsgrunnlag for metodevurdering.

Det tas i dag allerede mange beslutninger om offentlig finansiering hvor det ikke foreligger helseøkonomiske analyser av kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser. 1 av 5 bestillinger fra Bestillerforum i 2024 var Metodevurdering uten en helseøkonomisk analyse. I slike saker synliggjøres årskostnaden per legemiddel, samt den totale legemiddelkostnaden.

IMPRESS-Norway er en studie som er åpen for pasienter med langtkommen, ikke-kurerbar kreft, der man undersøker effekt av målrettet behandling, uten indikasjon for den aktuelle kreftsykdommen. IMPRESS-studien og samarbeidet med PRIME-ROSE gir kunnskap om effekt, om enn med et større usikkerhetsnivå enn studier av større pasientpopulasjoner og uten kontrollarm.

Arbeidsgruppe 2 i CONNECT har satt i gang arbeidet med denne rapporten for å bidra til avklaring av videre finansieringsløp når ekspansjonskohorten i studien er fulltegnet, innenfor det etablerte rammeverket. Formålet er å belyse de ulike perspektivene som må ivaretas i det videre samarbeidet mellom sykehusene, myndighetene og industripartnerne. I arbeidsgruppen er det ulike syn på hvorvidt det er et udekket behov og hva som er en eventuell hensiktsmessig løsning.

Det er de regionale helseforetakene som vil bestemme rammene for varig finansiering av IMPRESS-legemidler. Fagdirektørene i RHF har bedt et eget arbeidsutvalg forberede et forslag til saksgang og vurderingskriterier for IMPRESS-legemidler.

Det har vært uavklart hvordan en finansieringsordning for legemidler som inngår i IMPRESS skal løses. En viktig del av mandatet for dette arbeidet har vært å bidra til prosessen, slik at nødvendige avklaringer blir gjort.

Oslo Economics har gjennomgått dokumenter, intervjuet nøkkelaktører og utarbeidet rapporten. CONNECT arbeidsgruppe 2 har fungert som prosjektgruppe.

2. IMPRESS og presisjonsmedisin

Det er et mål for Regjeringen at persontilpasset medisin skal være en integrert del av tjenestetilbudet til befolkningen. IMPRESS-Norway er en landsdekkende, nasjonal presisjonsmedisinstudie innen kreft, der pasienter får tilbud om målrettet behandling. Legemiddelindustrien finansierer deler av behandlingskostnaden i studien. IMPRESS samarbeider med andre europeiske studier, for å styrke resultatene fra kliniske studier innen persontilpasset kreftbehandling.

2.1 IMPRESS

IMPRESS-Norway er en landsdekkende, nasjonal presisjonsmedisinstudie innen kreft. Studien tester målrettet behandling, hvor behandlingen baseres på molekulære forandringer i kreftsvulsten.

IMPRESS er en prospektiv, ikke-randomisert klinisk studie som evaluerer effekten av tilgjengelige kreftlegemidler som er foreskrevet for pasienter med avansert kreft. Legemidlene i studien må være godkjent av enten FDA eller EMA og benyttes til indikasjoner som ikke er godkjent i Norge (off-label). Under er en oversikt over medikamenter som foreløpig inngår i studien (IMPRESS-Norway, 2021):

Deltakende sykehus og medisin er tilgjengelig i IMPRESS-Norway

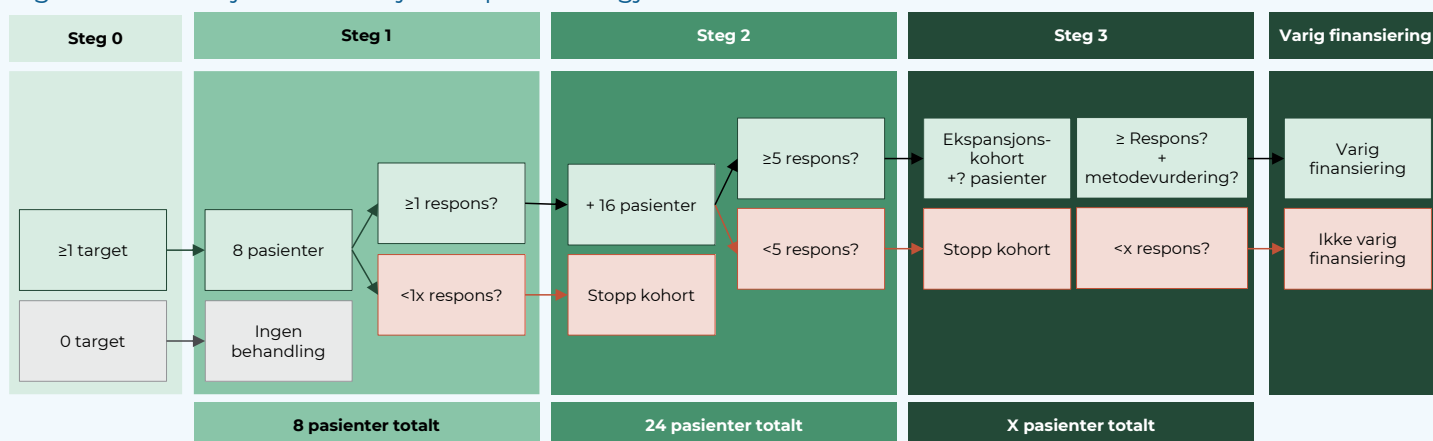
25 medikamenter er tilgjengelig i IMPRESS-Norway. Alle sykehus som behandler kreftpasienter kan rekruttere pasienter til IMPRESS. Totalt sett deltar 17 HF per 2025. Alle de fire RHFene er representert blant disse.

- Helse Nord: Nordlandssykehuset, Universitetssykehuset i Nord-Norge,
- Helse Midt-Norge: St. Olav universitetssykehus, Sykehuset Levanger, Ålesund Sjukehus
- Helse Vest: Haukeland Universitetssykehus, Helse Førde, Helse Fonna, Stavanger Universitetssykehus,
- Helse Sør – Øst: Akershus Universitetssykehus, Oslo Universitetssykehus, Sykehuset i Vestfold, Sykehuset i Telemark, Sykehuset i Østfold, Sykehuset Innlandet, Sørlandet Sykehus, Vestre Viken,

Kilde: <https://impress-norway.no/>

- Alecensa (alektinib)
- Cotellic (kobimetinib)
- Erivedge (vismodegib)
- Imatinib
- Lynparza (Olaparib)
- Melfalan
- Mekinist (Trametinib)
- Phesgo (trastuzumab og pertuzumab)
- Piqray (alpelisib)
- Rozlytrek (entrectinib)
- Tabrecta (capmatinib)
- Tafenlar (Dabrafenib)
- Tecentriq (atezolizumab)
- Tecentrig + avastin
- Zelboraf (vemurafenib)
- Amivantamab (Rybrevant)
- Pemazyre (Pemigatinib)
- Bortzomib)
- Actinomycin D + hydroxyurea
- Tepmteko (Tepotinib)
- Zykida (Ceritinib)
- Jemperli (Dostarlimab)
- Zejula (Niraparib)

Figur 2-1 Illustrasjon av inklusjon av pasienter gjennom IMPRESS



Kilde: <https://impress-norway.no/om-studiet/>

2.1.1 Inklusjon av pasienter

Aktuelle pasienter for studien må ha en avansert malignitet uten tilgjengelige standard-behandlinger, akseptabel funksjonsstatus og organfunksjon og uten andre bedre egnede kliniske studier i Norge. For disse pasientene gis det tilbud om en genpanelanalyse som kartlegger 523 gener. Resultatene presenteres i et molekylært MDT møte med spesialister fra en rekke ulike fagfelt, som bioinformatikk, molekylærbiologi, onkologi og patologi og diskuterer behandlingsalternativer (Mol-MDT-møte). Dette kalles presisjonsmedisin, og er ansett som et viktig steg i retning mot en mer effektiv kreftbehandling.

Dersom en molekylær test identifiserer en molekylær profil med en egnet målrettet kreftbehandling, og med et aktuelt legemiddel tilgjengelig i IMPRESS kan pasienten vurderes for studien (Steg 0, Figur 2-1). Hvis pasienten oppfyller inkluderkriteriene og blir akseptert for studien, tas det en ny tumorbiopsi for helgenomsekvensering. Pasienten vil enten gå inn i en eksisterende kohort eller inn i en ny kohort dersom ingen passende kohorter finnes. En kohort består av pasienter med tilsvarende tumorprofil og tilbud av medikament.

Dersom en eller flere av de første åtte pasientene (steg 1) viser «objektiv respons» eller stabil sykdom etter 16 uker, vil ytterligere 16 pasienter som oppfyller inklusjonskriteriene inkluderes i studien (steg 2) (Helland, et al., 2022).

Dersom fem eller flere pasienter av disse første tjuefire har klinisk nytte av behandling (ikke progresjon) etter seksten ukers behandling, vil det være behov for videre undersøkelser i en større pasientgruppe, en såkalt ekspansjonskohort. (Helland, et al., 2022).

2.2 Finansiering i og etter IMPRESS

I Steg 1 og Steg 2 undersøkes effekt og sikkerhet i totalt 24 pasienter. Legemiddelselskapet gir gratis legemiddel for hele behandlingsperioden for de første 24 pasientene, i tillegg til tilskudd til behandlingskostnader på 50 000 kr per pasient.

Kohorter som etter de første 24 pasientene (Steg 1 og Steg 2) viser positiv klinisk nytte kan videreføres i steg 3, en ekspansjonskohort. I ekspansjonskohorten avtales finansiering direkte med produsenten.

Kun en ekspansjonskohort har foreløpig åpnet i Norge. For denne kohorten ble det inngått en avtale der legemiddelfirmaet dekker legemiddelet

de første 16 ukene, før det offentlige tar over finansieringsansvaret for de pasientene som har klinisk nytte og som skal fortsette behandlingen (IMPRESS-NORWAY, 2021). Denne ekspansjonskohorten ble åpnet i samarbeid med DRUP-studien i Nederland, der de første 24 pasientene i steg 1 og 2 ble behandlet. Kohorten består av pasienter med bi-allelisk BRCA1/2 inaktivering for behandling med PARP-hemmeren Olaparib (Lynparza). Internasjonalt samarbeid beskrives nærmere i neste kapittel.

Studier som inngår i PRIME-ROSE

Pågående studier (som ligner på DRUP)

- DRUP (Nederland)
- IMPRESS (Norge)
- FOCUSE (Sverige)
- ProTarget (Danmark)
- FINPPROVE (Finland)
- megeMOST/MOSTplus (Frankrike)
- DETERMINE (Storbriannia)

Planlagte studier (som ligner på DRUP)

- POP (Portugal)
- PROGRESS (Irland)
- ESTOPRET (Estonia)
- PANTUMOR-LT (Litauen)

Kilde: <https://www.matrix-fkb.no/en/prime-rose/trials>

2.3 Internasjonalt samarbeid

Små pasientgrupper gjør internasjonalt samarbeid viktig for å sikre evidens til eventuelle beslutningsprosesser. IMPRESS-Norway er en del av PRIME-ROSE, et internasjonalt samarbeid som samler tilsvarende studier som IMPRESS fra Nederland, Sverige, Danmark, Finland, Frankrike og Storbriannia. Målet er å øke inklusjonsraten.

PRIME-ROSE er et europeisk nettverk for presisjonskreftmedisin og implementeringsinitiativ finansiert av EU-kommisjonen under Horizon Europe Mission on Cancer (2023-2028); "Precision Cancer Medicine Repurposing System Using Pragmatic Clinical Trials". PRIME-ROSE vil pågå i fem år (2023 – 2028).

PRIME-ROSE-prosjektet bygger på kliniker-initierte kliniske studier med samme design som den nederlandske DRUP-studien, med brede inklusjonskriterier og et begrenset antall endepunkter. Studiene forankres nasjonalt og finansieres enkeltvis.

Fordi studiedesign og endepunkter er felles for alle studiene, kan data fra kohortene i studiene slås sammen. På denne måten sørger man for et tilstrekkelig antall pasienter for å gjennomføre ønskede analyser. (IMPRESS-Norway, 2021; Taskén, et al., 2024).

PRIME-ROSE-prosjektet ledes av professor Kjetil Taskén ved Oslo universitetssykehus.

2.4 Nasjonal strategi for persontilpasset medisin

I Nasjonal strategi for persontilpasset medisin 2023-2030 fremkommer det at et mål for Regjeringen er at persontilpasset medisin skal være en integrert del av tjenestetilbudet til befolkningen. Målet er bedre helse og mestring gjennom livet (Regjeringen, 2023). Tre strategiske mål presenteres for å realisere målet:

- Likeverdig tilgang til persontilpasset medisin hvor pasientbehandling, systematisk kunnskapsbygging og forskning er integrert.
- En helsetjeneste som har relevant kompetanse til å møte individets behov knyttet til persontilpasset forebygging, diagnostikk, behandling og oppfølging.
- Effektiv og sikker bruk, analyse, deling og lagring av storskala helsedata som inngår i persontilpasset medisin for helsehjelp, tjenesteutvikling og forskning innenfor rammene av den enkeltes integritet og personvern.

I dag brukes i økende grad analysemetoder for å identifisere biologiske særtrekk hos individer. Hensikten er å undersøke om man kan tilby behandlingsrettede tiltak, som kan gi mer treffsikker behandling med bedre effekt og færre bivirkninger. Samtidig er det også usikkerhet knyttet til ressursbruk, som er sentralt for å vurdere kostnadseffektivitet og dermed også påvirker en beslutning om finansiering..

Med stadig flere behandlingsmuligheter tilgjengelig, ofte svært dyre, samt et større press på helsetjenesten på grunn av en aldrende befolkning og mangel på helsepersonell, er det i økende grad sentralt å sørge for at gjeldende prioriteringskriterier også ligger til grunn i valg om å tilby persontilpasset medisin.

2.5 Nye Metoder

Beslutninger om innføring av nye behandlingsmetoder i spesialisthelsetjenesten besluttet gjennom prioriteringssystemet Nye metoder. Systemet eies av de regionale

helseforetakene. Hensikten er å sikre lik prioritering og vurdering av metoder på tvers av pasientgrupper (Nye metoder, 2024).

Som del av vurderingen gjøres helseøkonomiske analyser, der effekt og kostnader veies opp mot hverandre. Beslutning om finansiering av et legemiddel vil i hovedsak bygge på evidens knyttet til klinisk effekt fra randomiserte studier, slik systemet er i dag.

I regi av Nye metoder er det etablert rammeverk som omfatter behandling med markedsførte legemidler hvor bruken skjer utenfor godkjent preparatomtale (off-label) og behandling med legemidler uten norsk markedsføringstillatelse (off-license). Dette er aktuelt for off-label-/off-license-bruk for alle legemidler brukt eller forskrevet i spesialisthelsetjenesten. Rammeverket gjelder utprøvende behandling til enkeltpasienter eller pasientgrupper, men også etablert off-label/off-license behandling som benyttes til definerte pasientgrupper av sykehusene. (Nye metoder, 2022).

2.6 Off-label bruk av legemidler i spesialisthelsetjenesten

Det er ressurskrevende å gjennomføre studier av effekt, og legemiddelselskap som allerede har refusjon på et legemiddel for en pasientgruppe (indikasjon), har et lavere insentiv til å gjennomføre nye randomiserte studier for å utvide indikasjonen til små pasientgrupper. Potensialet for salg er lavt og prisingen i Norge og de fleste andre land er ikke indikasjonsspesifikk, men uniform på tvers av indikasjon. Det medfører at alt salg må skje til prisen som aksepteres for den «minst kostnadseffektive» indikasjonen.

Konsekvensen av mangel på godkjente preparatomtale for nye pasientgrupper for legemidler, er at leger forskriver disse medikamentene off-label. Ved off-label bruk av legemidler har behandlende lege et større ansvar, fordi legemiddelet ikke i utgangspunktet er godkjent for den indikasjonen. Off-label bruk åpner imidlertid for å gi pasienter en behandling i fravær av annen tilgjengelig godkjent behandling. Legemiddelselskapene har i utgangspunktet ikke juridisk ansvar, dersom det oppstår uheldige hendelser knyttet til slik bruk. Hvis et legemiddel forskrives for en ikke-godkjent bruk og forårsaker skade, kan det ifølge representanter fra legemiddelindustrien allikevel føre til søksmål, noe som påvirker selskapets omdømme og økonomiske stabilitet. Off-label-bruk kan også påvirke

legemiddelmarkedet, verdien av patentrettigheter og insentivene for innovasjon. Videre kan slik bruk påvirke kliniske praksisretningslinjer og behandlingsprotokoller.

Det er også pekt på fra kliniske miljø at dagens ordning for off-label er problematisk for sykehusene fordi det er «per pasient -søknad» som i) skaper merarbeid for sykehusene ii) ikke fremmer lik tilgang i hele landet og iii) ikke vurderes av de samme fagpersonene som i Nye Metoder eller på lik linje i henhold til prioriteringskriteriene.

2.7 Ny samarbeidsform

IMPRESS-Norway er en forsker-initiert studie som baserer seg på et offentlig-offentlig-privat samarbeid der målet er å gi tilgang til nye legemidler for små grupper av kreftpasienter, basert på molekulære forandringer i kreftsvulsten . Studien er finansiert både av legemiddelprodusentene og av det offentlige. Samarbeidet er et resultat av fleksibilitet fra alle berørte parter, både i Norge og internasjonalt. Gjennom samarbeidet får legemiddelprodusenten og de kliniske miljøene informasjon om potensiell nytte av et medikament utenfor indikasjon, og noen pasienter får tilgang til behandling de uten studien ikke ville hatt tilgang til.

3. Effektestimater fra IMPRESS-NORWAY og internasjonalt samarbeid

IMPRESS-Norway inngår i et samarbeid med flere europeiske tilsvarende studier gjennom PRIME-ROSE. Det pågår for tiden et arbeid med å kartlegge hvilke endepunkter som vil kunne rapporteres gjennom dette samarbeidet.

3.1 Effektestimater fra IMPRESS

Formålet med studien fremkommer av studieprotokollen (Helland, et al., 2022). Hovedformålet er å beskrive effekten av medikamentet på krefttyper som er forventet å ha effekt av behandlingen. Dette måles gjennom andel av pasienter i kohorten med sykdomskontroll etter 16 uker med behandling (stabil sykdom eller bedre). I tillegg monitoreres behandlingsrelaterte bivirkninger over grad ≥ 3 og alvorlige uønskede hendelser.

3.2 Helseøkonomiske analyser i IMPRESS

Beslutninger knyttet til finansiering av legemidler i helsetjenesten er avhengig av estimater på kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser for det offentlige. Gjennom IMPRESS vil det samles inn data knyttet til kliniske variabler som OS og PFS og ressursbruk i helsetjenesten, som vil utgjøre kostnadssiden av en vurdering av kostnadseffektivitet. I tillegg samler studien inn pasientrelaterte utfall, som HrQoL, som vil være input i en helseøkonomisk analyse.

Kliniske data vil videre suppleres av data fra en rekke norske registre; Kreftregisteret, Norsk pasientregister, Legemiddelregister, KUHR og SSB (for sosioøkonomiske variabler) (Helland, et al., 2022).

Videre vil studien kunne inkludere en komparator til gruppene som får tilbud om behandling gjennom IMPRESS. Gruppen vil utgjøre pasienter som møter inklusjonskriteriene til IMPRESS, men der man ikke finner tilgjengelige behandlinger basert på gentestene. Etter hvert som flere pasienter inkluderes i studien, vil denne komparatorarmen gå fra å være en generell gruppe med ulike indikasjoner til at man mer tydelig kan sammenligne for mindre pasientgrupper. Relevante analyser kan være etter indikasjon, andre

helsetilstander, alder og kjønn) (Helland, et al., 2022).

Studien vil blant annet samle inn følgende kostnader:

- Genetisk testing (testing, device, analyse, tumor board osv)
- Behandling
- Uønskede hendelser
- Oppfølging og øvrig behandling i spesialist- og primærhelsetjenesten

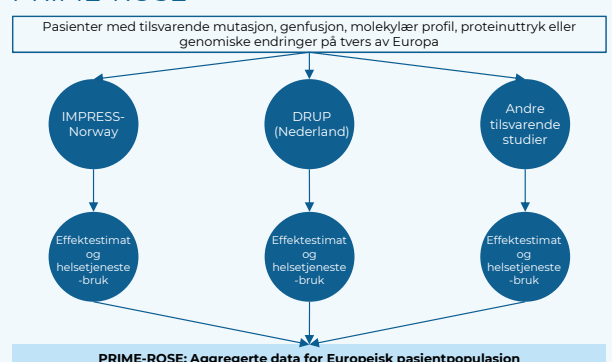
Samlet sett innhenter dermed studien data som kan belyse ressursbruk og budsjettkonsekvenser for det offentlige, som følge av bruken av legemidlene. Usikkerheten vil imidlertid være større enn om analysene hadde vært basert på tradisjonelle randomiserte studier. På sikt vil usikkerheten reduseres, ettersom flere inkluderes i kohortene.

3.3 Endepunkter i PRIME-ROSE

Det pågår for tiden et arbeid med å kartlegge hvilke endepunkter som vil kunne rapporteres gjennom PRIME-ROSE samarbeidet.

Som tidligere nevnt, vil sammenslåing av kohorter i ulike land øke presisjonen til effektestimatene som produseres gjennom studien fordi antallet pasienter øker. Dette kan være et viktig beslutningsgrunnlag når beslutninger om finansiering utenfor studien skal gjøres. Samarbeidet har allerede fått resultater, da en ekspansjonskohort er åpnet og avtalt finansiert på bakgrunn av resultater fra DRUP-studien i Nederland.

Illustrasjon av aggregering av data fra IMPRESS-Norway og andre lignende studier gjennom PRIME-ROSE



4. Varig finansiering

Overgangen fra finansieringsordningen i IMPRESS til beslutning om varig finansiering av legemidler etter studien i helseforetakene må avklares. I dette kapittelet drøfter vi ulike hensyn og belyser prinsipielle spørsmål og potensielle interessekonflikter, basert på intervjuer med involverte aktører.

4.1 Forutsigbarhet

IMPRESS-studien bygger på en protokoll og mye er fastlagt når legemiddelselskapene bestemmer seg for å bli med i samarbeidet. Samtidig oppleves det blant representanter fra legemiddelfirma at det er uavklart på hvilket grunnlag beslutning om varig finansiering skal fattes, hvem som har ansvaret for å utarbeide dokumentasjon og hvilken pris som skal benyttes. Representanter fra legemiddelfirma opplever også at det er usikkerhet knyttet til avtalene for ekspansjonskohortene. Denne usikkerheten gjør det mindre attraktivt å inngå i IMPRESS-samarbeid.

Videre pekes det på at det er usikkerhet knyttet til hvordan varig finansiering av IMPRESS-legemidler kan sette en standard for bredere off-label bruk, og hvilke konsekvenser dette vil ha over tid.

Det er kun én ekspansjonskohort så langt i Norge. Det anslås av det kliniske miljøet at det er relevant å inkludere rundt 5 pasienter i året i denne kohorten. Flere industripartnere trekker frem at det bør være tydeligere avklart hvor mange pasienter som vil være aktuelle for å inngå i en ekspansjonskohort, før denne lukkes og studien avsluttes for kohorten.

Generelt vil størrelsen på en ekspansjonshort avhenge av resultatene i de første stegene i IMPRESS. Det gjennomføres såkalte styrkeberegninger, der det beregnes antall pasienter som er nødvendig for at analysen skal ha tilstrekkelig validitet. Jo bedre effekt man ser i de første stegene, jo færre pasienter er nødvendig.

Informanter fra kliniske miljøer anslår at det kan ta tre år før den nåværende ekspansjonskohorten er komplett, det vil si at det forventes at den er fulltegnet først i løpet av 2026/27. Slik sett er det god tid til å avklare rammene for varig finansiering. For selskaper som snart skal vurdere om de skal medvirke i en ekspansjonskohort er det imidlertid ønskelig å forstå rammene for videre finansiering.

Samarbeidet må forankres internasjonalt i legemiddelfirmaene og ses i sammenheng med de øvrige studiene i regi av PRIME-ROSE. Slike prosesser tar tid og det nærmer seg tidspunktet for når neste legemiddel kan være aktuelt for en ekspansjonskohort.

På den annen side kan det innvendes at legemiddelselskapene var klar over de gjeldende kriteriene for beslutninger om tilgang da de valgte å bli med i studien. Videre er det kjent at mange legemidler som vurderes i Nye metoder har dokumentasjon fra små studier og ofte uten kontrollgrupper.

4.2 Dokumentasjon

Ifølge klinikere er kohortene som er aktuelle for inklusjon i IMPRESS så små at det, selv på et europeisk nivå, trolig aldri vil være grunnlag for en RCT.

Legemiddelselskapene ser det som lite trolig at de vil søke om markedsføringstillatelse på en ny indikasjon etter observert effekt i en ekspansjonskohort gjennom IMPRESS, både fordi dokumentasjonen ikke er tilstrekkelig og fordi det pasientgruppen er så liten at de ikke har insentiver til å få en ny indikasjon. Uten en markedsføringstillatelse for ny indikasjon er det trolig heller ikke aktuelt for legemiddelfirmaene å utarbeide dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering og at legemiddelet skal innføres gjennom den vanlige saksbehandlingen i Nye Metoder.

Helseøkonomiske analyser knyttet til pasientene kan gjøres på bakgrunn av rapporterte kostnader og effekt fra IMPRESS (og PRIME-ROSE), imidlertid med en begrenset størrelse på populasjonen. På sikt kan imidlertid kohortene aggregert bli store nok til at tilstrekkelig dokumentasjon kan foreligge.

Også budsjettkonsekvensanalyser rapporteres gjennom IMPRESS. Budsjettkonsekvenser vil inkludere et estimat på årlig insidens; klinikerne i IMPRESS anslår at det maksimalt vil være snakk om 5 pasienter for kohorten som er i fase 3 nå (IMPRESS-NORWAY, 2021) Dette er basert på anslag for hvor ofte man ser tilsvarende endringer i kreftceller som man gjør i den spesifikke kohorten. Ved å estimere insidens (forventet antall pasienter) for hver eventuell kohort, kombinert med ressursbruk får man anslag på omfanget av budsjettmessige konsekvenser for helsetjenesten.

I en vanlig prosess for innføring av nye legemidler, utarbeider DMP en metodevurdering på bakgrunn av dokumentasjon fra legemiddelselskapet.

Etter modell fra Nederland kan en løsning være at IMPRESS analyserer om det er tilstrekkelig effekt og at pris bestemmes av pris for legemiddelet fra annen indikasjon.

Imidlertid tas det allerede mange beslutninger om offentlig finansiering hvor det ikke foreligger helseøkonomiske analyser av kostnadseffektivitet og budsjettkonsekvenser. I slike saker synliggjøres årskostnaden per legemiddel, samt den totale legemiddelkostnaden.

Om det vil være nødvendig å utarbeide ytterligere dokumentasjons-grunnlag, vil det være et spørsmål om hvem som skal utarbeide det og hva som vil inngå. IMPRESS vil uansett vurdere effektdata, og kan trekke på helseøkonomisk kompetanse i CONNECT. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har helseøkonomisk kompetanse, men utarbeider i dag i begrenset grad det første grunnlaget for vurdering.

Legemiddelselskapene er de som vanligvis leverer inn grunnlaget for en metodevurdering. Det er imidlertid ikke naturlig slik de vurderer det at legemiddelselskapene selv utarbeider dette som følge av deres regulatoriske rammebetingelser og at behandlingen skjer off-label, med mindre det kommer ekstraordinære europeiske initiativ, for eksempel at det settes i gang et samarbeid på tvers av landene som inngår i PRIME-ROSE.

Det er knyttet usikkerhet til DMPs og Sykehusinnkjøps mandat i disse prosessene, særlig knyttet til muligheten for å be om underlag fra produsenten, nærest mulig normal praksis. Nye metoder godkjente imidlertid nylig en behandling for en indikasjon der det ikke foreligger europeisk markedsføringstillatelse. Vurderingen ble gjort etter ønske fra fagmiljøet, og på bakgrunn av en metodevurdering DMP har gjennomført, uten innsendt dokumentasjon fra leverandør (Kalveland, 2025).

4.3 Pris

Det er krav om at det skal finnes en eksisterende pris og ikke en nei-beslutning i Beslutningsforum for å komme inn i ekspansjonskohort.

Det må avklares hvilken pris som skal gjelde videre ved varig finansiering. Den enkleste varianten er å benytte pris fra godkjent indikasjon. Der dette ikke foreligger kan man benytte prisen som er avtalt i ekspansjonskohorten. Hvis det skjer prisendringer

for legemidlene, vil dette også endre seg for IMPRESS-pasientene.

I 2022 ble det av fagdirektørene i Beslutningsforum for nye metoder fattet et gruppevedtak for off-label bruk av legemidler etter vurdering av ekspansjonskohorten i IMPRESS. Gruppeunntak kan kun gis for legemidler som allerede er innført for en eller flere tilstander i Norge.

Finansiering av legemiddelet til behandling av pasienter i en ekspansjonskohort gjøres kun for én kohort i Norge i dag, som nevnt ved at legemiddelselskapet finansierer medikamentet de første 16 ukene for ekspansjonskohorten i studien. RHFene har gitt et gruppeunntak, der, dersom pasienten har effekt av behandlingen etter 16 uker, tar det offentlige over ansvaret. Denne modellen sørger for at risiko deles og gir en viss grad av forutsigbarhet for legemiddelselskapet.. Denne typen avtale mellom legemiddelselskap og det offentlige med gruppeunntak og en fordeling av studiekostnader kan være aktuell for videreføring av andre kohorter i IMPRESS-Norway, dersom funn fra de første 24 pasientene indikerer effekt av behandlingen (IMPRESS-NORWAY, 2021).

I Nederland ble det fattet beslutning om å dekke behandling med nivolumab (Opdivo®) for behandling av dMMR- eller MSI-tumorer under den offentlige helseforsikringen til prisen som var avtalt, uavhengig av indikasjon. Beslutningen var basert på foreløpig upubliserte funn fra DRUP, der 137 pasienter totalt har fått nevnte behandling (van der Velden, et al., 2019). 50 prosent hadde respons på tidspunkt for beslutning. Funn fra studien ble verifisert av en statistiker på oppdrag fra myndighetene i forkant av beslutningen (National Health Care Institute, 2022).

I det norske rammeverket for legemiddelbehandling utenfor godkjent indikasjon i spesialisthelsetjenesten anbefales det at kostnaden ved behandlingen, relativt til helsegevinsten, etter beste skjønn må kunne vurderes til å være i samme størrelsesorden som kostnad-nytte-nivåer i saker som er besluttet i Beslutningsforum (Nye metoder, 2022).

Det er usikkert hva denne anbefalingen i rammeverket vil innebære i en vurdering av varig finansiering av IMPRESS-legemidler. Selv om det skulle foreligge et dokumentasjons-grunnlag utarbeidet av IMPRESS eller andre vil legemiddelselskapene trolig ikke ønske å forhandle om prisen, til tross for usikkerhet knyttet til effekten. Som følge av det generelle kravet fra myndighetene i Norge og en rekke andre land om uniform prising vil inntektstapet bli større enn

inntektsøkningen hvis den marginale pasientgruppen er liten. En mulighet er å bruke andre finansieringsmodeller enn uniform pris, i form av en pasienttilgangsavtale (Managed Entry Agreement)

4.4 Samlet vurdering

I følge både representanter fra det offentlige og fra legemiddelfirma er det ikke ønskelig med et stort omfang av off-label bruk, men i noen tilfeller kan det være den beste måten å sikre pasientene tilgang.

Fra myndighetenes side, er det viktig at behandling tilbys i henhold til gjeldende prioriteringskriterier. Men på grunn av at dette er en svært liten pasientgruppe, vil ikke legemiddelprodusentene ha insentiver til å gjennomføre tradisjonelle studier og helseøkonomiske vurderinger. Effekttudier i regi av IMPRESS kombinert med pris fra annen indikasjon kan være en pragmatisk måte for myndighetene og helseforetakene å gi tilgang til legemidler for denne pasientgruppen. Omfanget av budsjettmidler som eventuelt «feildisponeres» i henhold til gjeldende prioriteringskriterier, dersom effekten ikke er så god som det fremkommer gjennom IMPRESS, vil være svært begrenset. Det vil si at man i liten grad fortrenger helsegevinst man kunne oppnådd ved å innføre mer kostnadseffektive behandlinger for andre pasientgrupper.

For legemiddelselskapene skaper det uforutsigbarhet om patentrettigheter og plikter hvis betaler «fritt» kan velge når off-label-bruk skal gjelde, og at dette styres av økonomiske forhold snarere enn medisinske vurderinger. Det er også potensielt knyttet juridisk risiko for produsenten til off-label-bruk. De ønsker derfor en forutsigbar og enhetlig praksis.

Videre medfører prinsippet om indikasjons-uavhengig prising i Norge og mange andre land at

en søknad om innføring kan utløse lavere pris for legemiddelet for alle indikasjoner, ettersom alt salg må skje til prisen som aksepteres for den «minst kostnadseffektive» indikasjonen.

I tillegg er det særlig blant legemiddelfirma og de kliniske miljøene en bekymring for negativ omtale i saker der IMPRESS-pasientene eventuelt ikke gis tilgang.

Hvis behandlingstilbudet ikke kan opprettholdes etter steg 3, til tross for dokumentert klinisk nytte i studien, reduserer det pasientenes og befolkningens tillitt til tjenesten og legemiddelselskapene.

Flere representanter fra det offentlige fremholder at legemiddelselskapene må ta sin del av ansvaret for pasientene som er aktuelle i IMPRESS-studien og at dette også måtte ha vært klart på det tidspunktet de internasjonale selskapene valgte å ta del i samarbeidet.

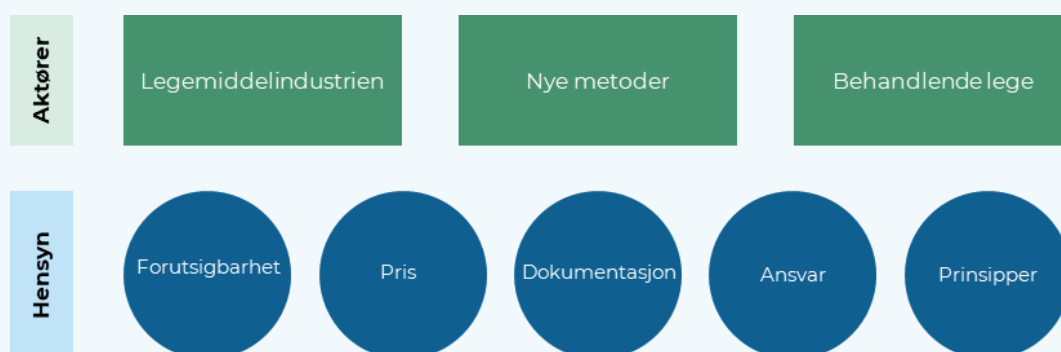
«Sykehusinnkjøp mener at problemstillingene som beskrives i denne rapporten ikke er særegne for legemidler som inngår i IMPRESS, men er velkjente i forbindelse med legemidler som vurderes i Nye metoder. Sykehusinnkjøp mener at systemet Nye metoder er fleksibelt nok til å håndtere disse utfordringene, og at det hverken er behov for, eller ønskelig å innføre særordninger for legemidler som inngår i IMPRESS når det gjelder beslutninger om hvorvidt legemidlene skal innføres i spesialisthelsetjenesten.»

Det er vår forståelse at dette synet deles av Nye metoder/Beslutningsforum og DMP.

4.5 Veien videre

Når fagdirektørene og RHFene skal fastsette rammene for varig finansiering av IMPRESS-legemidler vil det være behov for kompromisser mellom klinikerne, beslutningsmyndighetene og

Figur 4-1 Varig finansiering av IMPRESS-legemidler etter studien



legemiddelprodusentene. Dagens standardløsning er i begrenset grad egnet for alle aktørene. På den annen side fattes allerede i dag 1 av 5 beslutninger uten at det foreligger en helseøkonomisk analyse. Dette synliggjør at det er fleksibilitet i dagens rammeverk.

Vi opplever at partene i CONNECT er opptatt av at grunnlaget for det offentlige-offentlige-private samarbeidet kan videreføres til pasientenes beste. Det krever at alle parter er innstilt på å finne konstruktive samarbeidsløsninger.

Videre er det behov for å samarbeide internasjonalt slik at en er koordinert innenfor firmaene og de kliniske miljøene på tvers av landegrensene og mellom de ulike landenes myndigheter.

For alle parter er det viktig å snarlig avklare hva man kan forvente av rammer for varig finansiering av IMPRESS-legemidler, slik at de kan ta informerte valg og bygge opp tilstrekkelig kapasitet. Videre vil en avklaring være viktig for å fortsette å kunne tilby pasienter behandling i IMPRESS.

5. Referanser

Beslutningsforum for Nye metoder, 2022. *Protokoll 21.mars 2022*, s.l.: s.n.

Helland, Å. et al., 2022. Improving public cancer care by implementing precision medicine in Norway: IMPRESS-Norway. *J Transl Med*.

IMPRESS-NORWAY, 2021. *Første ekspansjonskohort*. [Internett]
Available at: <https://impress-norway.no/forste-ekspansjonskohort/>
[Funnet 19 Mars 2025].

IMPRESS-Norway, 2021. *Om studien*. [Internett]
Available at: <https://impress-norway.no/om-studiet/>
[Funnet 21 Mai 2025].

IMPRESS-Norway, 2021. *Om studien: Medisinliste*. [Internett]
Available at: <https://impress-norway.no/om-studiet/medisinliste/>
[Funnet 03 19 2025].

IMPRESS-Norway, 2021. *Samarbeidsprosjekter og internasjonale samarbeid*. [Internett]
Available at: <https://impress-norway.no/samarbeidsprosjekter/>

Kalveland, J., 2025. *LMI reagerer på medisnavgjørelse: – Dette går ut over Norges omdømme*. [Internett]
Available at: <https://www.dagensmedisin.no/legemiddelindustri-en-legemidler-nye-metoder/lmi-reagerer-pa-medisnavgjorelse-dette-gar-ut-over-norges-omdomme/681664>
[Funnet 4 April 2025].

National Health Care Institute, 2022. *Position of nivolumab for dMMR MSI*, s.l.: s.n.

Nye metoder, 2022. *Rammeverk for legemiddelbehandling utenfor godkjent indikasjon i spesialisthelsetjenesten*, s.l.: s.n.

Nye metoder, 2024. *Forside: Om systemet: Bakgrunn: Hvorfor har vi Nye metoder*. [Internett]
Available at: <https://www.nyemetoder.no/om-systemet/bakgrunn-hvorfor-har-vi-nye-metoder/>
[Funnet 19 Mars 2025].

PRIME-ROSE, 2025. *PRIME-ROSE - Project*. [Internett]
Available at: <https://www.matrix-fkb.no/en/prime-rose/project>
[Funnet 21 Mai 2025].

Regjeringen, 2023. *Nasjonal strategi for persontilpasset medisin 2023-2030*, Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet.

SML, 2019. *Medisin: Farmakologi og farmasi: Legemidler: Begreper i farmakologi: SML*. [Internett]
Available at: <https://sml.snl.no/off-label>

Taskén, K. et al., 2024. PCM4EU and PRIME-ROSE: Collaboration for implementation of precision cancer medicine in Europe. *Acta Oncologica*, <https://doi.org/10.2340/1651-226X.2024.34791>, pp. 385-391.

van der Velden, D. L., Hoes, L. R. & van der Wijngaart, H., 2019. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature*, p. 127–131 .

A decorative diagonal line runs from the top-left corner towards the bottom-right corner, separating a light blue triangular area from a white area.

oslo**economics**

www.osloeconomics.no

E-post og telefon:
post@osloeconomics.no
+47 21 99 28 00

Besøksadresse:
Klingenberggata 7A
0161 Oslo

Postadresse:
Postboks 1562 Vika
0118 Oslo