



MSD (NORGE) AS
Postboks 458 Brakerøya
3002 Drammen

Deres ref.: [Klikk her for å skrive inn tekst.](#) **Dato:** 01.12.2015 **Vår ref.:** 15/10674-3 **Seksjon/saksbehandler:** Seksjon for legemiddelrefusjon/
Rita Hvalbye

REFUSJONSVEDTAK

Vi viser til Deres søknad av 15-07-2015 om forhåndsgodkjent refusjon av tedizolidfosfat (Sivextro) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2, og forskrift av 18. desember 2009 nr. 1839 om legemidler (legemiddelforskriften) kapittel 14.

Vedtak

Med hjemmel i legemiddelforskriften § 14-21, er tedizolidfosfat (Sivextro) innvilget forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriftens § 2 med følgende informasjon:

<u>Refusjonsberettiget bruk:</u> Alvorlige postoperative infeksjoner. Palliativ behandling i livets slutfase.							
<u>Refusjonskoder:</u>							
Kode	Tekst	ICPC	Vilkår	Kode	Tekst	ICD	Vilkår
A87	Komplikasjon etter behandling		136	T80	Komplikasjoner etter infusjon, transfusjon og terapeutisk injeksjon		136
-90	Palliativ behandling i livets slutfase		136	T81.4	Infeksjon etter kirurgiske og medisinske prosedyrer, ikke klassifisert annet sted		136
				T82	Komplikasjoner ved proteser, implantater og transplantater i hjerte og blodkar		136
				T83	Komplikasjoner ved proteser, implantater og		

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.



	transplantater i kjønnsorganer og urinveier	136
T84	Komplikasjoner ved innvendige ortopediske proteser, implantater og transplantater	136
T85	Komplikasjoner ved andre innvendige proteser, implantater og transplantater	136
-90	Palliativ behandling i livets slutfase	
<u>Vilkår:</u>		
136	Refusjon ytes selv om legemidlet skal brukes i mindre enn tre måneder	

Vedtaket gjelder følgende varenummer: 066893 og 036161

Refusjonsinformasjonen skal fremkomme tydelig i alt markedsføringsmaterieil.

Vedtaket gjelder kun den indikasjon som søker har dokumentert gjennom søknaden. Får legemidlet godkjent en ny indikasjon er denne ikke omfattet av dette vedtaket.

Preparatet er gitt refusjon med vedlagte priser, jf legemiddelforskriften § 14-22. Refusjonspris gjelder så lenge preparatet har refusjon. Refusjonsprisen settes slik at døgnkostnaden for tedizolidfosfat (Sivextro) ikke skal være mer enn 8 % høyere enn maksimalpris/refusjonspris/trinnpris for referansealternativet. Ved en eventuell revurdering av prisen for preparatet og/eller referansealternativet vil den til enhver tid laveste pris av maksimalpris, refusjonspris og trinnpris beregnet etter hovedregelen i legemiddelforskriften §§ 12-2 og 12-3 legges til grunn.

Varenummer	Styrke	Enhet	AUP	Refusjonspris AUP
066893	200 mg	6 stk. tabletter	14 220,40	12 215,88
036161	200 mg	6 stk. hetteglass	14 220,40	12 215,88

Vedtaket trer i kraft 15-12-2015. Forhåndsgodkjent refusjon gjelder tidligst fra denne dato, men ikke før markedsføringsdato i Norge. Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf legemiddelforskriften § 14-27.



Begrunnelse

Vilkårene i blåreseptforskriften § 1a anses oppfylt. Legemidlet anses videre omfattet av blåreseptforskriften § 2. Vilkårene for å vurdere søknaden i henhold til legemiddelforskriften kapittel 14 anses derfor oppfylt.

ABSSSI (acute bacterial skin and skin structure infections)

ABSSSI er en definisjon som innefatter infeksjøst betingede betennelser i bindevev (spesielt i underhuden), rosen, sårinfeksjoner og abscesser. Forkortelsen SSTI (skin and soft tissue infections) brukes også om de samme tilstandene.

De fleste infeksjoner i hud og bløtdeler er forårsaket av β -hemolytiske streptokokker (gruppe A vanligst), eller *Staphylococcus aureus*. Ved pussdannelse eller abscesser er *S. aureus* mer sannsynlig enn gruppe A streptokokker (GAS), der utbredt erytem er vanlig. Gruppe A streptokokker (GAS) er alltid følsomme for penicillin. I hovedsak gjelder dette også andre β -hemolytiske streptokokker. Blant *S. aureus* er penicillinresistens ca. 70-75 %. Makrolidresistens hos GAS er på ca. 1-4 %. At økt makrolidbruk er assosiert med økt makrolidresistens hos GAS er velkjent, så bruken av disse midlene bør begrenses. For *S. aureus* har makrolidresistens vært ca. 5 % de siste årene. Klindamycin-resistens er <1 % hos GAS og 1-3 % hos *S. aureus*. Mindre enn 1 % av *S. aureus* i Norge er MRSA, og empirisk behandling behøver derfor vanligvis ikke innbefatte midler med aktivitet mot MRSA[1].

Insidensen av ABSSSI i Norge er ikke kjent, men kliniske eksperter søker har vært i kontakt med anslår ca. 15 000 tilfeller årlig, hvor ca. 2 % er forårsaket av MRSA.

Behandling

Standardregime for behandling av hud- og bløtdelsinfeksjoner i dag er ulike penicilliner (evt. et makrolid ved penicillinallergi). Legemidler som har effekt mot MRSA (som linezolid og tedizolid) spares til pasienter med resistente patogener[1].

For vancomycin-resistente bakterier anbefales linezolid i 1. linje. Slike infeksjoner er per i dag sjeldne.

Behandling med tedizolid (Sivextro)[2]

Sivextro er indisert til voksne for behandling av akutte bakterielle infeksjoner i hud og hudstruktur, og et nytt alternativ til pasienter som ikke kommer i mål med penicillin/makrolidbehandling eller har infeksjoner forårsaket av patogener med resistens.

Tedizolidfosfat er et fosfatholdig prodrug i klassen oksazolidinoner. Tedizolids antibakterielle virkning medieres av bindingen til subenhet 50S i bakteriens ribosom, noe som resulterer i hemming av proteinsyntesen, hovedsakelig hos Gram-positive bakterier.

Legemidlet administreres enten intravenøst (IV) som injeksjon eller per oralt (PO) som tablett. Doseringen er uansett 200 mg x1 per døgn, og det er mulig å bytte mellom formuleringene underveis i kuren (typisk fra IV til PO).



Behandling med linezolid (Zyvoxid) [3]

Linezolid (Zyvoxid) representerer dagens behandling hos pasienter med kompliserte hud- og bløtdelsinfeksjoner som ikke responderer på penicillin. Linezolid er ikke aktivt mot infeksjoner forårsaket av gramnegative bakterier, og det er derfor krav om mikrobiologisk testing før oppstart. I henhold til preparatomtalen doseres linezolid 2 ganger daglig i 10-14 påfølgende dager. Grunnet risiko for myelosuppresjon anbefales det at fullstendig blodtelling utføres ukentlig hos pasienter som får linezolid uavhengig av verdiene før behandlingen starter.

Ved siden av hud- og bløtdelsinfeksjoner er linezolid også indisert til voksne for behandling av pneumoni ervervet utenfor sykehus og nosokomial pneumoni når man vet eller mistenker at de er forårsaket av grampositive bakterier følsomme for linezolid.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Klinisk dokumentasjon som ligger til grunn for søknaden består i hovedsak av de to fase III studiene ESTABLISH-1[4] og ESTABLISH-2[5]. Begge studiene var dobbelblindet, randomiserte, dobbeldummy, non-inferioritystudier som sammenlignet effekt og sikkerhet mellom 6 dagers kur med tedizolid og 10 dagers kur med linezolid hos pasienter med ABSSI (infeksjonstypene cellulitt/erysipelas, major abscess og sårinfeksjoner). Henholdsvis 43 og 27 % av pasientene hadde ABSSI forårsaket av MRSA i ESTABLISH-1 og -2.

I ESTABLISH-1 ble tabletter sammenlignet, mens pasientene i ESTABLISH-2 startet med IV-formuleringen og gikk over til tabletter underveis i kuren. Primært endepunkt i studiene var tidlig respons definert som ≥ 20 % reduksjon i størrelse på lesjonen ved 48-72 timers kontrollen.

Non-inferiority ble vist mellom linezolid og tedizolid ved både primærendepunktet, tidlig respons, og de sekundære endepunktene. Resultatet var det samme i hver av studiene og i en samlet analyse (pooled data)[6] av begge studiene.

Vurdering av tilsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene fra ESTABLISH-1 og ESTABLISH-2 gir bevis for non-inferiority mellom linezolid (2 x 10) og tedizolid (1 x 6). At resultatet er det samme både i enkeltstudiene og den samlede analysen styrker dokumentasjonsgrunnlaget. Endepunktene er relevante og tilfredsstillende krav fra både EMA og FDA. Andel MRSA er ikke overførbart til norske forhold hvor en svært lav andel av *S. aureus* er meticillinresistente. Resultatene i denne subgruppen var imidlertid konsistente med ITT-populasjonen.

Helseøkonomisk analyse

Søker har vedlagt en helseøkonomisk analyse som legger til grunn effektivitet mellom tedizolid og linezolid, men en forskjell i ressursbruk til fordel for tedizolid. Denne inkluderer forskjeller i indirekte kostnader som reisekostnader og tapt arbeidstid.



Legemiddelverket anser analysen som relevant, men har valgt å ikke gå inn i detaljene, da refusjon kan innvilges på bakgrunn av sammenligning av legemiddelkostnadene alene.

Tabell 1: Sammenligning av legemiddelpriser for de perorale formuleringene

Preparat	Paknings- str.	AIP	AUP ekskl. MVA	Doser per kur	Totalkostnad AUP ekskludert MVA
Linezolid 600 mg	10	4360,57	4524,40	20	9048,80
Linezolid 600 mg	30	13081,72	13507,20	20	9004,80
Tedizolid 200 mg	6	9456,02	9772,72	6	9772,72

Fra tabell 1 kan vi lese at tedizolid er 8 % dyrere enn linezolid. Legemiddelverket har tidligere godtatt prispåslag for enklere doseringsregime.

Oppsummering

Tedizolid er et nytt alternativ til pasienter med alvorlige hud- og bløtdelsinfeksjoner som ikke har effekt av behandling med penicillin/makrolid og evt. klindamycin/vancomycin. I head-to-head studier er det vist non-inferiority mellom 6 dagers kur med tedizolid og 10 dagers kur med linezolid. Tedizolid tas kun en gang daglig og innebærer derfor et enklere regime, sammenlignet med linezolid 2 daglige doseringer, også utover varighet av kuren. I tillegg spares pasienten for den ukentlige fullstendige blodtellingen som inngår i behandlingen med linezolid.

På bakgrunn av det forenklete doseringsregimet, og sparte monitoreringskostnader vurderer Legemiddelverket at 8 % høyere pris for tedizolid versus linezolid er akseptabelt i dette tilfellet.

Budsjettkonsekvenser

Antall brukere av tedizolid (Sivextro) antas i søknaden å bli svært begrenset. Bruken av linezolid (Zyvoxid) har ifølge tall fra Reseptregisteret vært stabil med om lag 250 brukere årlig de siste årene, og søker antar at tedizolid kun vil fortrenge en del av disse pasientene. Dette er plausibelt da linezolid også har indikasjon for pneumoni. Totalsalget forventes ikke å overstige 1. million ved år 5.

Søker har beregnet en merkostnad ved forhåndsgodkjent refusjon for Sivextro på i underkant av 25 000 kroner i år 5. Anslaget er basert på grove antakelser, men Legemiddelverket vurderer at de økte kostnadene for Folketrygden uansett ikke vil overstige bagatellgrensen i det 5. året.



01.12.2015

15/10674-3

Seksjon for legemiddelrefusjon/Rita Hvalbye

side 6 av 8

Refusjonssøknaden oppfyller alle kravene i legemiddelforskriften § 14-5 til § 14-9 samt kriteriene for innvilgelse av forhåndsgodkjent refusjon i legemiddelforskriften § 14-10 til § 14-16.

Statens legemiddelverk har på dette grunnlag vedtatt å føre legemiddelet opp i refusjonslisten, jf § 14-4 i legemiddelforskriften.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Vedlagt følger skjema med opplysninger vedrørende rett til å klage over forvaltningsvedtak.

Saksbehandlingstid

Etter en gjennomgang av Deres søknad anså Statens legemiddelverk den som valid 22-07-2015. Søknaden er ferdigbehandlet på dagens dato. Dette gir en saksbehandlingstid på 132 dager angående refusjonssøknaden.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsrapporten på våre nettsider: www.legemiddelverket.no

Vi vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

Begrepet forretningshemmelighet er ikke definert nærmere. I Ot. prp. nr. 70 (1991-92) side 39 er ikke bestemmelsen nærmere kommentert ut over at det vises til at den svarer til taushetspliktbestemmelsen i § 45 i den tidligere lov 20. juni 1964 nr. 5 om legemidler og gifter m.v. Forarbeidene til den tidligere loven gir heller ikke særlig veiledning om bestemmelsens rekkevidde, jf. Ot.prp.nr. 28 (1963-64) side 20 og Innstilling II fra Komiteen til revisjon av apoteklovgivningen m.v. side 46.

Justisdepartementets lovavdeling har med hensyn til vår taushetspliktbestemmelse uttalt følgende:

"Selv om det i taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30 siste punktum uttrykkelig er bestemt at forvaltningsloven §§ 13-13 e ikke gjelder og legemiddeloven § 30 er annerledes formulert enn taushetspliktbestemmelsen i forvaltningsloven § 13 første ledd nr. 2, antar vi at taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven bør tolkes i overensstemmelse med den korresponderende bestemmelsen i forvaltningsloven. Det gjelder dermed etter vår oppfatning også i forhold til legemiddeloven § 30 et krav om at det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysninger om drifts- og forretningsforhold for at slike opplysninger skal være undergitt taushetsplikt Dette



innebærer at opplysninger om drifts- og forretningsforhold ikke vil være taushetsbelagte etter legemiddeloven § 30 selv om opplysningene ikke er kjent utenfor vedkommende foretak dersom det ikke vil kunne føre til økonomisk tap eller redusert gevinst for foretaket at opplysningene røpes, enten direkte eller ved at konkurrenter utnytter opplysningene. Dette synes også å følge av begrepet "hemmelighet" i § 30. Det er neppe en naturlig forståelse av ordet å forstå det slik at det omfatter alt som ikke de facto er kjent utenfor vedkommende foretak. Begrepet må kvalifiseres til å omfatte bare det som av hensyn til drifts- og forretningsinteresser ikke bør bli kjent.

Vi nevner ellers at allmenne hensyn kan tilsi at opplysninger som det er av konkurransemessig betydning å hemmeligholde likevel ikke er taushetsbelagte. Dette vil særlig kunne være aktuelt hvis det er tale om opplysninger som avdekker kritikkverdige forhold som kan skade foretakets stilling gjennom negative reaksjoner i markedet."

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om Deres tilbakemelding med hensyn til om rapporten må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at Deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter at Dere er blitt underrettet om det.

Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Elisabeth Bryn
avdelingsdirektør

Kristin Svanqvist
seksjonssjef

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer

Kopi:
Helse- og omsorgsdepartementet
Helsedirektoratet - Divisjon for finansiering og helseøkonomi, avd ref
Helseøkonomiforvaltningen (HELFO)



1. Helsedirektoratet. *Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus*. 2013; Available from: <https://sites.helsedirektoratet.no/sites/antibiotikabruk-i-sykehus/terapikapitler/hud-og-blotde-ler/Sider/default.aspx>.
2. Statens Legemiddelverk, *Preparatomtale Sivextro*.
3. Statens Legemiddelverk, *Preparatomtale Zyvoxid*.
4. Prokocimer, P., et al., *Tedizolid phosphate vs linezolid for treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: the ESTABLISH-1 randomized trial*. *Jama*, 2013. **309**(6): p. 559-569.
5. Moran, G.J., et al., *Tedizolid for 6 days versus linezolid for 10 days for acute bacterial skin and skin-structure infections (ESTABLISH-2): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial*. *The Lancet infectious diseases*, 2014. **14**(8): p. 696-705.
6. Shorr, A.F., et al., *Analysis of the Phase 3 ESTABLISH Trials of Tedizolid versus Linezolid in Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2015. **59**(2): p. 864-871.