

HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET  
Krisestab HOD  
Postboks 8011 Dep  
0030 OSLO

Deres ref.:  
Vår ref.: 21/48786-6  
Saksbehandler: Kirsten Hjelle  
Dato: 06.12.2021

## Svar på oppdrag 566- tilgang til covid-19 legemidler til bruk utenfor sykehus

Legemidler for behandling av covid-19 utvikles i et høyt tempo, også legemidler for behandling av covid-19 til bruk utenfor sykehus. Legemidlene for behandling av covid-19 fra MSD (Lagevrio/molnupiravir) og Pfizer (Paxlovid/ (PF-07321332+ritonavir) har foreløpig kommet lengst i godkjeningsprosessen i EU.

Norge er en del av felles europeisk anskaffelse for Lagevrio (molnupiravir) og Paxlovid (PF-07321332+ritonavir). Betingelse for leveranse er at legemidlene har godkjent markedsføringstillatelse og anbefalt bruk i EU/EØS. HelseDirektoratet har på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet i tillegg fremforhandlet bilateral avtale med MSD om leveranse av Lagevrio (molnupiravir).

Formålet med behandling med nye antivirale legemidler er å minske risiko for utvikling av alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse med Covid-19.

HelseDirektoratet vurderer at det ikke finnes tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å gi detaljerte råd om bruk av molnupiravir, men vil påpeke at kunnskapsgrunnlaget øker fra uke til uke og mener at situasjonen må følges tett.

Dersom belastningen på helsetjenesten øker så mye at pasienter med covid-19 må nedprioriteres for annen behandling i helsetjenesten, kan anbefaling for bruk av molnupiravir bli aktuelt. Faglige anbefalinger er dynamiske og må oppdateres av HelseDirektoratet i samarbeid med andre aktører.

Bruk av molnupiravir per i dag vil innebære bruk før markedsføringstillatelse foreligger, og det stiller store krav til informasjon. Ved en nasjonal anbefaling, må det utarbeides tydelig og forståelig skriftlig informasjonsmaterieil til pasienter, rekvirenter og apotek.

Når molnupiravir får norsk markedsføringstillatelse vil HelseDirektoratet eventuelt komme tilbake med faglige anbefalinger og prioritering for bruk i primærhelsetjenesten.

### HelseDirektoratet

Avdeling retningslinjer og fagutvikling

Kirsten Hjelle

Postboks 220 Skøyen, 0213 OSLO • Besøksadresse: Vitaminveien 4, Oslo • Tlf.: (+47) 47 47 20 20

Org.nr.: 983 544 622 • [postmottak@helsedir.no](mailto:postmottak@helsedir.no) • [www.helsedirektoratet.no](http://www.helsedirektoratet.no)

Faglig underlag som gir grunnlag for anbefalingene om bruk er mottatt fra Folkehelseinstituttet og Statens legemiddelverk og følger vedlagt. Innspill er innhentet fra Legeforeningens representanter innenfor fagområdene infeksjonsmedisin, geriatri, farmakologi og allmenmedisin (Norsk forening for allmenmedisin, følger vedlagt).

Fremforhandling av avtale og forslag til distribusjon og håndtering av legemidlene er gjort i samarbeid med Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler, Norsk Medisinaldepot (NMD) og Apotekforeningen og Statens legemiddelverk (SLV).

Vennlig hilsen

Johan Georg Røstad Torgersen e.f.  
direktør

Morten Græsli  
avdelingsdirektør

*Dokumentet er godkjent elektronisk*

Kopi:

Kontaktperson

---

FOLKEHELSEINSTITUTTET (1)

Utbrudd Utbrudd

<b>Mottaker</b>	<b>Kontaktperson</b>	<b>Adresse</b>	<b>Post</b>
HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET	Krisestab HOD	Postboks 8011 Dep	0030 OSLO

# Svar på covid-19 oppdrag nr. 566

## Tilgang til covid-19 legemidler til bruk utenfor sykehus

### Oppsummering

- Formålet med behandling med nye antivirale legemidler er å minske risiko for utvikling av alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse med Covid-19
- Norge er en del av felles europeisk anskaffelse for Lagevrio (molnupiravir) og Paxlovid (PF-07321332+ritonavir). Betingelse for leveranse er at legemidlene har godkjent markedsføringstillatelse og anbefalt bruk i EU/EØS.
- Helsedirektoratet har på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet i tillegg fremforhandlet bilateral avtale med MSD om leveranse av Lagevrio (molnupiravir).
- Helsedirektoratet vurderer at det ikke finnes tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å gi detaljerte råd om bruk av molnupiravir, men vil påpeke at kunnskapsgrunnlaget øker fra uke til uke og mener at situasjonen må følges tett.
- Bruk av molnupiravir vil i nåværende situasjon innebære bruk før markedsføringstillatelse (MT) foreligger, og stiller særskilte krav til rekvirerende lege. Dersom det skal gis nasjonale anbefalinger for bruk før MT foreligger bør det utarbeides tydelig og forståelig skriftlig informasjonsmaterieell til pasienter, rekvirenter og apotek.
- Helsedirektoratet anbefaler per 6. desember ikke bruk av molnupiravir før en eventuell norsk markedsføringstillatelse foreligger og vil komme tilbake med faglige anbefalinger og prioritering for bruk i primærhelsetjenesten.
- Helsedirektoratet følger situasjonen tett. Dersom positive data offentliggjøres eller dersom belastningen på helsetjenesten øker så mye at pasienter med covid-19 må nedprioriteres for annen behandling i helsetjenesten, kan anbefaling for bruk av molnupiravir før MT bli aktuelt. Faglige anbefalinger er dynamiske og må oppdateres av Helsedirektoratet i samarbeid med andre aktører.
- Det er utarbeidet forslag til lagring hos grossist og distribusjon via apotek.
- For en kontrollert innføring av antiviralia i primærhelsetjenesten, er det foreslått en endring i blåreseptforskriften. Forslag til høringsnotat vedlegges.

Fremforhandling av avtale og forslag til distribusjon og håndtering av legemidlene er gjort i samarbeid med Sykehusinnkjøp, divisjon legemidler, Norsk Medisinaldepot (NMD) og Apotekforeningen og Statens legemiddelverk (SLV). Faglig underlag som gir grunnlag for anbefalingene om bruk er mottatt fra Folkehelseinstituttet og SLV og følger vedlagt.

Innspill er innhentet fra Legeforeningens representanter innenfor fagområdene infeksjonsmedisin, geriatri, farmakologi og allmenntmedisin (Norsk forening for allmenntmedisin).

### Oppdraget fra Helse- og omsorgsdepartementet

Legemidler for behandling av covid-19 utvikles i et høyt tempo, også legemidler for behandling av covid-19 til bruk utenfor sykehus. Legemidlene for behandling av covid-19 fra MSD (Lagevrio/molnupiravir) og Pfizer (Paxlovid/ (PF-07321332+ritonavir) har foreløpig kommet lengst i godkjeningsprosessen i EU. Det pågår en prosess på europeisk

plan for å gjennomføre felles anskaffelser av disse legemidlene hvor Norge har meldt inn sitt behov. Likevel kan det være aktuelt å ta i bruk legemidlene før markedsføringstillatelse er utstedt hvor tilgang sikres gjennom nasjonale avtaler med produsenten. Regjeringen har besluttet at Norge skal inngå en avtale om innkjøp av Lagevrio/molnupiravir. Avtalen vil medføre at Norge vil motta leveranser av Lagevrio/molnupiravir før jul. Ev. nasjonal avtale med Pfizer vil vurderes fortløpende.

Helse- og omsorgsdepartementet ber Helsedirektoratet forhandle fram avtale med MSD. Avtalen skal innebære leveranser før jul 2021. Volumet skal være det samme som innmeldt behov til JPA 16. november d.å. Volumet vil ifølge MSD kunne omgjøres til JPA når den avtalen på sikt trer i kraft.

Videre ber departementet om at Helsedirektoratet foreslår innretning for plassering på markedet, legemiddelovervåkning, distribusjon, rekvirering, indikasjon, bruk og utlevering fra grossist og apotek av Lagevrio/molnupiravir før og etter at det foreligger markedsføringstillatelse.

Oppdraget må ses i sammenheng med tillegg til tildelingsbrev nr. 82 av 2. november d.å. Svar på oppdrag må også omfatte utkast til høringsnotat med konkrete forslag til endringer i blåreseptforskriften § 4 og anslag på økonomiske og administrative konsekvenser.

Oppdraget skal utføres i samarbeid med Legemiddelverket, Folkehelseinstituttet og de regionale helseforetakene.

## Andre relevante oppdrag

### **Covid-19 oppdrag 553- Medikamenter mot covid-19**

Svar på oppdraget ble oversendt Helse- og omsorgsdepartementet 11.11.2021:

Utvikling av nye legemidler mot covid-19 skjer raskt, dette gjelder også legemidler som kan brukes utenfor spesialisthelsetjenesten. Legemidlene for behandling av covid-19 fra MSD (Lagevrio/molnupiravir) og Pfizer (Paxlovid/ (PF-07321332+ritonavir) ligger først an til å få markedsføringstillatelse og tas i bruk. For å delta i felles anskaffelser av disse legemidlene med EU må Norge melde inn forpliktende og ikke-forpliktende volum. I første omgang skal vi melde inn behov for første kvartal 2022. Det er derfor behov for en rask faglig vurdering av forventet behov for behandling med legemidlene fra MSD og Pfizer utenfor sykehus, basert blant annet på estimerer for smitteutviklingen. I utgangspunktet er dette legemidler mot en allmenfarlig smittsom sykdom som dekkes gjennom blåreseptforskriften § 4 siden de er til bruk utenfor spesialisthelsetjenestens behandlingsansvar:

- To nye, lovende medikamenter mot Covid-19 ser ut til å forhindre sykehusinnleggelse og død:
- Lagevrio/molnupiravir fra MSD og Paxlovid/PF-07321332+ritonavir fra Pfizer
- Det gjøres et grovt overslag over hvor mange pasienter som anses å være i målgruppene til bruk utenfor sykehus i første del av 2022.
- Helsedirektoratets anbefaling var at det blir meldt inn et behov for 41.000 behandlingsforløp i første kvartal 2022 og 17.500 i andre kvartal 2022.
- Frist for innmelding av behov for de to legemidlene via JPA var mandag 15.11. november.

### **Felles anskaffelse av Molnupiravir fra MSD og Protease inhibitor fra Pfizer**

Basert på vurderingen i oppdrag 553 ble det via felles anskaffelse i EU (Joint procurement, JPA) meldt inn et behov for 41.000 kur i første kvartal 2022 og 17.500 i andre kvartal 2022. Godkjent markedsføringstillatelse er en av forutsetningene for leveransen

For å spre risiko ble volumet fordelt 50/50 på de to aktuelle medikamentene. Kostnader, leveringsevne, leveringstid og ev. forutsetning av godkjenning bør vurderes og hensyntas. Spesialisthelsetjenestens volum er inkludert.

## Tillegg til tildelingsbrev nr. 82, 02.11.2021- Nye covid- 19 legemidler

Første del av oppdraget er besvart som følger:

Helse- og omsorgsdepartementet ber Helsedirektoratet fortløpende vurdere om finansieringsansvaret for nye legemidler til behandling av covid-19, både monoklonale antistoffer, antiviralia og eventuelt andre legemiddelgrupper skal ligge under de regionale helseforetakene eller folketrygden, i tråd med kriteriene i blåreseptforskriften § 1b.

Folketrygden yter ikke stønad til bruk av legemidler når:

- initiering, evaluering og avslutning av behandlingen styres av lege i spesialisthelsetjenesten,
- inntak eller tilførsel av legemidlet krever fysisk overvåkning eller beredskap av spesialisthelsetjenesten eller
- inntak eller tilførsel av legemidlet krever utstyr som i all hovedsak besittes av spesialisthelsetjenesten

Helsedirektoratet har vurdert de aktuelle monoklonale antistoffene ut ifra tilgjengelig informasjon om legemidlene og behandling av Covid-19 pasienter med risiko for alvorlig sykdom og anbefaler at finansieringsansvaret for disse legemidlene bør plasseres hos RHF-ene. Legemidlene må gis intravenøst, administrasjon tar 20 - 90 minutter, og med dagens kunnskap vil inntak eller tilførsel av legemidlet krever fysisk overvåkning av spesialisthelsetjenesten, dvs i tråd med kriterie i punkt 2 i forskriften. Vedtak om plassering av finansieringsansvar hos RHF-ene er sendt ut med iverksettelse 1. januar 2022

Helsedirektoratet har gjort en vurdering av molnupiravir som er et antiviralia som har startet rolling review i EMA. Dette legemidlet gis som tablettbehandling og er planlagt brukt til pasienter med risikofaktorer for alvorlig sykdom og som har milde til moderate symptomer på Covid-19. På bakgrunn av foreløpig, noe begrenset kunnskap, om legemidlet og behandling av Covid-19 generelt, er Helsedirektoratets anbefaling at finansieringsansvaret ikke plasseres hos RHF-ene. Den forespeilede behandlingen med legemidlet kan ikke ses å være i tråd med noen av kriteriene i forskriften § 1b.

Videre arbeid:

Helsedirektoratet kommer med forslag til konkrete forskriftsendringer i blåreseptforskriften § 4. Det skal redegjøres for de økonomiske og administrative konsekvensene ved eventuell finansering etter blåreseptforskriften § 4.

## Innretning for plassering på markedet

### Forhandling om avtale

Helse- og omsorgsdepartementet har bedt Helsedirektoratet forhandle fram avtale med MSD. Avtalen med MSD skal i utgangspunktet kun gjelde frem til legemidlet får MT, men kan også gjelde frem til norske pakninger kommer på markedet eller at JPA avtalen overtar. Via felles anskaffelse i EU JPA er det meldt inn bindende volum for totalt 30 000 kurer molnupiravir 1 og 2. kvartal 2022. Se vedlegg.

Sykehusinnkjøp divisjon legemidler har sammen med Helsedirektoratet deltatt i forhandlinger med MSD om avtale mellom MSD og Helsedirektoratet om kjøp av 28800 kurer a 40 tabletter. Det er en mulighet for at inntil 8640 kurer vil bli levert Helsedirektoratet for oppbevaring hos Norsk Medisinaldepot innen utgangen av 2021. Helsedirektoratet har vurdert at det er anledning til å inngå kontrakt uten foregående konkurranse etter anskaffelsesforskriften § 13-4 bokstav a), og bokstav b) nr. 3. Advokatfirmaet CMS Kluge har utarbeidet en juridisk betenkning som støtter denne vurderingen. Notatet fra CMS Kluge ligger vedlagt.

Legemiddelverket har angitt at dersom produktet får MT er det gitt tillatelse til at de såkalte «emergency use pakningene» som er produsert før legemidlet fikk MT, vil være en del av MT- en. Dvs at dersom produktet får MT kan disse pakningene selges som MT-pakninger, og da bortfaller behovet for godkjenningfritak også for disse pakningene.

## Indikasjon

Virkestoffet molnupiravir (MK-4482) er en nukleosidanalogue. Som legemiddel er virkningsmekanismen at det ved virusreplikasjon settes inn gale nukleinsyrer i virusets arvestoff (RNA) som resulterer i defekte virus (letal mutagenese).

EMA startet "rolling review" 25. oktober, det ble gitt betinget godkjenning i Storbritannia 4. november, EMA utstedte retningslinjer om bruk før markedsføringstillatelse (Artikkel 5(3)-vurdering) 19. november.

Det ble søkt om markedsføringstillatelse i EMA 23 november, og utredningen av denne er pågående i komiteen for humane legemidler (CHMP) og ikke ferdig konkludert). Søknad om "emergency use authorization" (EUA hos FDA) i USA 30 november er pågående. FDA har per 1. desember ikke konkludert rundt en eventuell nødgodkjenning.

Indikasjon (i henhold til Artikkel 5(3) - retningslinjer for bruk før MT fra EMA)<sup>1</sup>: *Lagevrio is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.*

Endelig indikasjonsordlyd ved en eventuell MT forventes å være i hovedsak lik som denne, men dette avhenger av utredningen.

Administrasjon: 4 kapsler (800 mg) 2 ganger daglig i 5 dager. Gis innen 5 dager fra symptomdebut.

## Legemiddelovervåking

### Overvåking og håndtering av bivirkningsmeldinger

Legemiddelverket legger til grunn at overvåking av antivirale legemidler til behandling av covid-19 følger de samme prosessene som overvåking av covid-19-vaksinene. Denne overvåkingen er basert på det nasjonale spontanrapporteringssystemet, som er regulert i europeisk lovverk – og detaljert i Good Vigilance Practice, modul VI, I pandemisituasjonen er gjennomgang av innkomne data intensivert.

I forhold til signaldeteksjon vil Legemiddelverket undersøke med FHI om mulige signaler som identifiseres kan verifiseres ved hjelp av beredskapsregisteret Beredt C19. Noen av de nye antivirale legemidlene mot covid-19 er kjent, eller potensielt, mutagene og fosterskadelige, Legemiddelverket forventer at disse legemidlene vil bli underlagt spesiell risikoppfølging av dette som et krav for å få markedsføringstillatelse og vil i dialog med FHI avklare hvordan dette følges av norske myndigheter gjennom nasjonale helseregistre og eventuell annen oppfølging.

Det å benytte de samme prosessene som er iverksatt for covid-19-vaksinene, betyr at Legemiddelverket gjennomgår alle innkomne meldinger fortløpende før saksbehandling, for å screene og prioritere dem for saksbehandling – såkalt triage.

Saksbehandlingen gjennomføres av de fire RELIS-sentrene for meldinger om mistenkte bivirkninger fra helsepersonell, som i hovedsak meldes via melde.no, og av Legemiddelverket for meldinger om mistenkte bivirkninger fra innbyggere som meldes via helsenorge.no.

---

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/lagevrio-also-known-molnupiravir-mk-4482-covid-19-article-53-procedure-conditions-use-conditions_en.pdf)

Alvorlige meldinger og meldinger om nye og ukjente mistenkte bivirkninger gjennomgås på ukentlige møter i Legemiddelverket. På disse møtene besluttes det om det er informasjonsbehov til allmenheten og helsepersonell om håndtering av mistenkte bivirkninger, og om disse kan representere signaler som må utredes og sendes til Det europeiske legemiddelkontoret EMA og den europeiske sikkerhetskomiteen PRAC.

Dersom det er behov for kommunikasjon, vil Legemiddelverket umiddelbart ta tak i dette.

Legemiddelverket vil også jevnlig holde Helsedirektoratet informert om alvorlige, nye og ukjente mistenkte bivirkninger og tiltak som treffes i forbindelse med signaldeteksjon.

For de av covid-terapiene som får en såkalt artikkel 5(3)-vurdering fra vitenskapskomiteen for humane legemidler, CHMP, er det grunn til å tro at produsenten (kommende innehaver av markedsføringstillatelsen) blir underlagt overvåkingsforpliktelser som om legemidlet er markedsført. I alle fall er dette tilfellet for molnupiravir.

For de av legemidlene som er nye virkestoff, er det forventet at disse vil få såkalt "svart trekant", en merking som indikerer at helsepersonell og pasienter skal være spesielt oppmerksomme på - og melde – bivirkninger. Det er også mulig at kjente virkestoff kan få slik merking når de markedsføres for indikasjonen covid-19. Før markedsføringstillatelse er gitt, og så lenge det selges pakninger som ikke er spesifikke EU/EØS-pakninger, vil slik merking med svart trekant ikke være til stede. Legemiddelverket vil likevel oppfordre til at alle bivirkninger meldes.

## Distribusjon

Helsedirektoratet har en avtale med Norsk Medisinaldepot (NMD) om kjøp av lager- og distribusjonstjenester for beredskapslager av antiviralia og kalium jodid. Det fremgår av avtalen med NMD at lageret kan utvides eller at visse legemidler kan bli byttet ut. Helsedirektoratet kan utvide og redusere sin lagerplass. NMD vil motta, oppbevare og distribuere legemidlene

- Avtalen med NMD vil bli oppdatert med en endringsavtale som omhandler mottak, lagring og distribusjon.
- NMD har fått unntak fra Legemiddelverket om oppbevaring av legemidler uten norsk MT.
- NMD kan i løpet av 24 timer levere til apotek i hele landet uavhengig av kjede. Legemidlet krever ikke spesielle oppbevaringsbetingelser under transport.

### Distribusjon til spesialisthelsetjenesten

Spesialisthelsetjenesten ønsker 600 kurer som etter avtale med Sykehusapotekene HF vil bli distribuert til sykehusapotekenes-covid-19 lager etter nærmere avtale

### Distribusjon til primærhelsetjenesten

Helsedirektoratet har undersøkt forskjellige muligheter for distribusjon av molnupiravir til primærhelsetjenesten:

- Covid-19 vaksinerne ble på grunn av viktigheten av ubrutt kjølekjede, distribuert fra grossist til sykehusapotek som fordelte videre til landets kommuner. Sykehusapotek har ingen leveranser til kommunene, og vaksinerne ble derfor kjørt ut med budbil. Sykehusapotekene ønsker ikke denne ordningen videreført til distribusjon av covid-19 legemidler til bruk utenfor sykehus og metoden er antagelig ikke kostnadseffektiv siden det er andre transportbetingelser for molnupiravir
- Distribusjon direkte fra grossist til kommuner ved kommuneoverlege anbefales ikke, da det er Legemiddelverkets holdning at de etablerte distribusjonskanalene ved distribusjon av molnupiravir bør benyttes. Videre reiser distribusjon via kommunehelsetjeneste problemstillinger rundt rekvisisjonskontroll



og håndtering av godkjenningfritak, dessuten farmasøytikkontroll. Legemiddelverket ønsker ikke at det skal etableres ulovlig «legemiddelgrossistvirksomhet» i kommunene.. Bruk av etablerte distribusjonsløsninger gjør det enklere å kvalitetssikre distribusjonen og en bedre sikring og oversikt over beholdningen.

- Distribusjon fra NMD til et valgt "beredskapsapotek" i hver kommune er foretrukket løsning. Utsendelsen vil da foregå via ordinære distribusjonskanaler og farmasøytikkontroll vil bli ivaretatt ved utlevering.

## Prioritering

Med hjemmel iblant annet helseberedskapsloven § 5-2 er det gitt midlertidig forskrift om tiltak for å ivareta tilgangen til legemidler, medisinsk utstyr og personlig verneutstyr under covid-19 av 18. desember 2020 nr. 2871 . Etter forskriften § 5 har Helsedirektoratet hjemmel til å fatte vedtak om prioritering. Det innebærer at det kan fattes vedtak om at apotek og grossister kun skal utlevere og selge nærmere angitte legemidler til bestemte pasientgrupper. I en situasjon der Norge mottar en begrenset mengde av et legemiddel der behovet antas å være større enn etterspørselen vil det være aktuelt å fatte slikt vedtak for å sikre at legemiddelet blir prioritert til den pasientgruppen som må antas å ha størst nytte av legemiddelet. Et slikt vedtak vil gjelde inntil forsyningssituasjonen sikrer tilstrekkelig tilgang til legemiddelet. Helsedirektoratet vil derfor kunne sikre at resepter og rekvisisjoner er i tråd med faglige retningslinjer for bruk av legemiddelet.

Prioriteringsvedtak forutsetter en faglig anbefaling og indikasjon for behandling med legemiddelet. Det foreligger enda ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for en slik anbefaling og indikasjon, og det vil derfor ikke være mulig enda å utforme et vedtak om prioritering før slike faglige anbefalinger og indikasjon foreligger.

## Meldeplikt før paralleleksport

Legemiddelverket kan midlertidig forby paralleleksport, og legemiddelgrossistene skal melde til Legemiddelverket minst 3 virkedager før paralleleksport av bestemte legemidler finner sted<sup>2</sup>. Etter at molnupiravir har fått norsk markedsføringstillatelse anbefaler vi et Legemiddelverket vurdere om molnupiravir skal føres på liste over legemidler med meldeplikt før paralleleksport.

## Rekvirering og utlevering

Legemidler til behandling av Covid-19 utenfor sykehus kan i dag rekvireres på resept fra lege til den enkelte pasient, eller etter rekvisisjon fra lege til bruk i egen praksis eller institusjon. For legemidler uten markedsføringstillatelse, kan det kun rekvireres etter søknad om godkjenningfritak. Legemiddelverket angir på sin hjemmeside at molnupiravir kan rekvireres via ordningen med godkjenningfritak<sup>3</sup>. Legemidler med ATC-kode innen gruppen "J", kan rekvireres på § 4 etter blåreseptforskriften til behandling av en allmennfarlig smittsom sykdom til pasienter som ikke er i kommunal institusjon eller i sykehus/poliklinikk. Covid-19 er per i dag oppført som en allmennfarlig smittsom sykdom.

De to antiviraliaene til behandling av Covid-19 utenfor sykehus som er nærmest å komme på markedet, Lagevrio (molnupiravir) og Paxlovir (PF-07321332+ritonavir), har ikke fått noen offisiell eller foreslått ATC-kode enda. Ut fra generell tildeling av ATC-koder, så er det grunn til å anta at begge disse legemidlene vil få en ATC-kode innenfor ATC-gruppe J. De kan dermed rekvireres direkte på blåresept etter § 4. Det er etter gjeldende regelverk få eller ingen vilkår for stønad etter § 4 utover krav om at det er til behandling av en allmennfarlig smittsom sykdom og at legemidlet må være i ATC-gruppe J. Følgende vilkår som gjelder for annen forhåndsgodkjent refusjon (§ 2) på blåresept gjelder ikke for § 4:

<sup>2</sup> <https://lovdata.no/dokument/SFO/forskrift/2020-03-06-239>

<sup>3</sup> <https://legemiddelverket.no/nyheter/ema-gir-rad-om-bruk-av-lagevrio-molnupiravir>

- Ikke krav om metodevurdering før det kan ytes stønad
- Prioriteringskriteriene er ikke innført for stønad etter denne hjemmelen
- Det er ikke krav om at legemidlet skal ha markedsføringstillatelse i Norge
- Det er ikke krav om at behandlingen skal være i tråd med godkjent indikasjon
- Det er ikke krav om at bruker skal være medlem i folketrygden

Alle leger med rett til å rekvirere for trygdens regning kan som hovedregel skrive ut resepter på blåresept etter § 4.

Det gjøres også studier på antiviralia til *forebygging* av alvorlig sykdom av Covid-19. Det er hjemmel etter § 4<sup>4</sup> for å yte stønad til forebygging av allmennfarlige smittsomme sykdommer hos personer som etter en faglig vurdering antas å være i særlig fare for å bli smittet i Norge. I denne ordlyden ligger det at det er *risikoen for å bli smittet* som er bestemmende for rettigheten, ikke risikoen for å utvikle alvorlig sykdom. Personer som har høy risiko for å utvikle alvorlig sykdom dersom de blir smittet av Covid-19 vil dermed ikke ha en rett på stønad til slik bruk av legemidlene med mindre de samtidig også har en adferd eller livssituasjon som tilsier at de er i særlig fare for å bli smittet. En slik adferd eller livssituasjon kan være f.eks. gjennom yrkesutøvelse eller som pårørende eller nærkontakt til smittede.

Vår vurdering er at de gjeldende vilkårene for stønad etter blåreseptforskriften § 4 ikke sikrer en kontrollert innføring av molnupiravir og andre antiviralia til behandling (evt. forebygging) av Covid-19. Det er grunn til å anta at det vil være mange borgere med et ønske om å kunne få tilgang til den aktuelle behandlingen, både ved oppstått sykdom, men også for å ha i beredskap hjemme ved eventuell sykdom. Det er ikke dekning for stønad til beredskapslagring av legemiddel hos personer uten påvist Covid-19 etter gjeldende regelverk. Innenfor det som ligger an til å bli godkjent indikasjon for molnupiravir er det svært mange borgere. Bare innenfor kategorien eldre over 65 år er det nærmere en million nordmenn. Etterspørselen etter legemidlene vil trolig langt overstige tilgangen en god stund fremover, og uten vilkår for å sikre en riktig prioritering mellom pasientene i risikogruppene, er det også risiko for at tilgangen til behandling for de med størst nytte av behandlingen ikke vil være tilstrekkelig. Antiviraliaene kan også ha et potensiale for utvikling av resistens, eller muterte virus, særlig ved feil bruk. Det er derfor også viktig å kunne ha vilkår som tilrettelegger for en riktig bruk av legemidlene. Dette inkluderer også bestemmelser som hindrer at det tas i bruk antiviralia som ikke anbefales tatt i bruk. Helsedirektoratet foreslår derfor at det gjøres endringer i blåreseptforskriftens § 4. Det henvises til utkast til høringsnotat for mer detaljer. Som følge av at molnupiravir snart vil kunne bli tilgjengelig på markedet (utenlandske pakninger eller norske etter markedsføringstillatelse) anbefales det en kort høringsfrist.

Per i dag har ikke molnupiravir eller PF-07321332 (Paxlovir) markedsføringstillatelse, eller er i videre grad tilgjengelige i markedet. Denne situasjonen vil imidlertid kunne endre seg i løpet av kort tid. Vilråene som foreslås i utkastet høringsnotat for endringer i blåreseptforskriften § 4 er generelle og viser til faglige anbefalinger. Det er lite hensiktsmessig å utforme detaljerte vilkår i forskrift som må endres fortløpende i tråd med økt kunnskap om, og endret tilgang til, de aktuelle legemidlene. De faglige anbefalingene vil imidlertid kunne endres i tråd med oppdatert kunnskap om legemidlene og endret tilgang til legemidlene i markedet. Endringene i vilkår for stønad etter blåreseptforskriften § 4 omfatter kun personer utenfor institusjon, og f.eks. ikke sykehjemspasienter. For å sikre at rekvirering og utlevering er i tråd med faglige anbefalinger og forsyningsssituasjonen av legemidler for alle potensielle brukere av legemidlene på tvers av helsetjenesten anbefales det å benytte *Midlertidig forskrift om tiltak for å ivareta tilgangen til legemidler, medisinsk utstyr og personlig verneutstyr under covid-19* til å sikre kontroll på rekvirering og utlevering til de pasientgruppene i tråd med de faglige anbefalingene<sup>5</sup>. Bør være hindring for å kunne levere ut på hvit resept (særlig dersom er ment at legemidlet skal ha en pris lik null ut fra apotek og apotek skal få egen godtgjørelse. Ellers kan alle som vil skrive ut gratis på hvit resept og unngå endringene i blåreseptforskriften.

---

<sup>5</sup> <https://lovdata.no/dokument/SFO/forskrift/2020-03-06-239>

## Økonomiske og administrative konsekvenser:

I redegjørelsen for anslagene om økonomiske og administrative konsekvenser i oppdraget tas det utgangspunkt i konsekvensene knyttet til Lagevrio (molnupiravir) med tanke på plassering på markedet, legemiddelovervåking, distribusjon, rekvirering, indikasjon, bruk og utlevering fra grossist og apotek av Lagevrio/molnupiravir før og etter at det foreligger markedsføringstillatelse. Det er også inngått en forpliktende avtale (JPA) om et tilsvarende volum behandlingsforløp/kurer med Paxlovir, som for Lagevrio. Innkjøp og håndtering av Paxlovir vil i praksis følge den samme prosedyren som for Lagevrio. De økonomiske og administrative konsekvensene vil derfor være tilsvarende for Paxlovir som for Lagevrio, med unntak av selve innkjøpsprisen.

Oppsummert vil det være økonomiske konsekvenser som følge av:

- Innkjøp av legemidlene
- mottak, lagring, uttak og distribusjon av legemiddel hos avtalegrossist (NMD)
- godtgjøring av apotek for håndtering og utlevering av legemiddel

Lagevrio har ifølge forslag til bilateral avtale med MSD en pris på 712 US \$ uten mva., noe som tilsvarer 6 567 NOK. Norge har gjennom JPA-avtalen forpliktet seg til et volum med molnupiravir på 29 250 behandlingsforløp/kurer i løpet av første og annet kvartal 2022. Det medfører en forpliktelse om innkjøp til en verdi av 179 829 000 NOK dersom denne innkjøpsprisen legges til grunn. JPA-avtalen har en klausul om at det tas forbehold om at Lagevrio får markedsføringstillatelse. En eventuell inngåelse av en bilateral avtale vil kun påvirke leveringstidspunktet, ikke de utgiftene til innkjøp av legemidlet.

Staten har forpliktet seg til innkjøp av samme volum av behandlingsforløp/kurer med legemidlet Paxlovir fra Pfizer gjennom en JPA-avtale. Prisen staten skal betale for disse pakningene er ikke kjent, men prisen i USA er oppgitt å være 530 US \$, noe som tilsvarer 4 889 NOK. Dette medfører en forpliktelse om innkjøp til en verdi av 143 003 250 NOK i første og andre kvartal 2022 dersom denne innkjøpsprisen legges til grunn.

Oppsummert utgifter (ekskl. mva.) til innkjøp av legemidler avtalt i JPA for Lagevrio og Paxlovir:

	Lagevrio	Paxlovir	Begge legemidler
Antall pakninger/pasienter	29 250	29 250	58 500
Pris per pakning/pasient	6 567	4889	-
Utgifter totalt (NOK)	179 829 000	143 003 250	322 832 250

Det legges til grunn at staten skal eie disse pakningene, men at det skal lagres og distribueres av Helsedirektoratets samarbeidende apotekgrossist, NMD. Gjeldende avtale med NMD vil måtte oppdateres med en endringsavtale som omhandler mottak, lagring, uttak og distribusjon. Det vil medføre kostnader knyttet til dette arbeidet hos NMD. Størrelsen på disse utgiftene er ikke klarlagt ettersom det ikke har vært gjennomført en forhandling med NMD enda.

I tillegg til utgifter for håndtering av legemidlene i grossistledet, vil det være behov for godtgjøring av apotekenes håndtering av legemidlene, primært knyttet til utlevering. Da det legges opp til at legemidlene skal ha en pris på null, eller tilnærmet lik null, og ikke følge ordinær avanseberegning i apotek, må apotek kompenseres på annen måte for håndtering og utlevering av legemidlene. Det foreslås å opprette en fast sats per pakning/utlevering som kompensasjon for apotekene. Se kapittel om Bruk og utlevering fra grossist og apotek for mer detaljer. Apotekforeningen har selv foreslått en sats på 153 NOK for hver pakning som utleveres. En pakning vil være

tilsvarende ett behandlingsforløp/kur, dvs. en utlevering per pasient. Apotekforeningen har lagt til grunn en langt lavere innkjøpspris til grunn for sitt forslag. Dersom innkjøpsprisen for staten skal legges til grunn for samme beregning, vil det medføre en sats på 1 016 NOK for pakninger med godkjenningssfritak, og 179 NOK for norske pakninger (med markedsføringstillatelse).

Utgifter til refusjon av apotek for 29 250 pakninger/behandlingsforløp med Lagevrio:

	Apotekforeningens forslag	Ordinær avanseberegning godkjenningssfritak	Ordinær avanseberegning markedsføringstillatelse
Antall pakninger/pasienter	29 250	29 250	29 250
Sats (NOK)	153	1 016	179
Utgifter totalt (NOK)	4 475 250	29 718 000	5 235 750

Utgifter til refusjon av apotek for 29 250 pakninger/behandlingsforløp med Paxlovir:

	Apotekforeningens forslag	Ordinær avanseberegning godkjenningssfritak	Ordinær avanseberegning markedsføringstillatelse
Antall pakninger/pasienter	29 250	29 250	29 250
Sats (NOK)	153	831	146
Utgifter totalt (NOK)	4 475 250	24 306 750	4 270 500

Ettersom det er staten som eier legemidlene, vil ikke apotekene ha risiko for økonomisk tap som følge av legemidler som ikke blir solgt, eller går ut på dato, som de ellers har med legemidler. Videre kan muligens pakninger omfattet av JPA-avtalen selges som markedsførte pakninger (etter at legemidlet har fått MT) som vil tilsis avanseberegning etter pakninger med MT. Det anbefales derfor å la satsen ligge på et sted nærmere Apotekforeningens forslag eller den for markedsførte pakninger.

Leger vil på ordinær måte kunne kreve takst for undersøkelse og behandling, inkludert rekvirering av legemiddel, i tråd med gjeldende regelverk. Det er ikke gjort noen beregninger på dette. Selv uten tilgang til de nye legemidlene vil trolig påvist smitte og utvikling av symptomer hos pasienter medføre kontakt med lege, som igjen kan utløse takster.

Apotekene kan sende elektroniske oppgjør til Helfo for utleveringer på blåresept. Dette vil kunne følge ordinære oppgjør og krever ingen tekniske endringer i apoteksystemene eller oppgjørssystemet til Helsedirektoratet/Helfo. For utleveringer etter rekvisisjon fra lege (egen praksis eller institusjon) vil det ikke være mulig å sende elektroniske oppgjør til Helfo. Det vil heller ikke være rekvirenten som skal dekke apotekenes godtgjørelse i slike tilfeller. Apotek må da sende manuelle oppgjør til staten. Det vil trolig være mest hensiktsmessig å la Helfo stå for håndtering av de manuelle oppgjørene, slik de også gjør i dag for enkelte andre manuelle oppgjør med apotek. Alternativt må Helsedirektoratet stå for mottak og utbetaling av oppgjørene. Det siste er trolig lite ønskelig fra Helsedirektoratet eller apotekene selv. Det er en fordel å benytte eksisterende kanaler. Det er også ikke avklart om det må opprettes egne budsjettposter for utbetaling av en slik godtgjørelse til apotek for utleveringer som ikke er knyttet til folketrygdens finansieringsansvar (dvs. for utleveringer til kommunal institusjon).

Det er ikke avdekket behov for teknisk utvikling utover det som er skissert.

## Bruk og utlevering fra grossist og apotek

Forslag til distribusjon, bruk og utlevering vil være avhengig av tilgang til legemidlet og være styrt av prioritering, indikasjon og anbefaling

Samarbeid med og transport fra grossist til apotek, mottak og utlevering fra apotek er diskutert med NMD, Legemiddelverket og Apotekforeningen.

Bestemmelser/retningslinjer for rekvirering og utlevering vil endres etter hvert som tilgangen til legemidlene endres. I starten, med svært begrenset mengde legemidler tilgjengelig, forslås det at mottatt mengde fordeles og utleveres som beskrevet nedenfor. Dette kan raskt endre seg når tilgangen til legemidlet endres.

Ved begrenset mengde uregistrerte legemidler:

NMD som grossist mottar og oppbevarer legemidlene på vegne av Helsedirektoratet (avtale om lagring av legemidler som Helsedirektoratet eier). I samarbeid med Apotekforeningen oppnevnes et "beredskapsapotek" per kommune som får tilsendt en definert mengde legemiddel som oppbevares på apoteket. Kommuner som ikke har apotek kan hente på nærmeste beredskapsapotek.

### **Ekspedisjon og utlevering fra apotek:**

Det er et behov for tydelige retningslinjer for apotekene om hvordan legemidlene skal håndteres og informasjon og dokumentasjonskrav rundt blant annet mottak, ekspedering og utlevering. Dette omfatter blant annet hvilke pasientgrupper som skal prioriteres. Det også fremgå hvor kan apotek henvise rekvirenter, - hvor de kan få ytterligere informasjon og svar på spørsmål. I starten vil det være manuelle lister for mottak og utlevering av legemidler til/fra apotek og for redistribusjon

Ubenyttede legemidler kan også redistribueres til apotek innen samme kjede eller returneres til grossist. Når det gjelder redistribusjon vises det til Apotekforskriften § 27<sup>6</sup> som forutsetter særskilt vedtak av Legemiddelverket etter tredje ledd hvis apotek skal levere legemidler til hverandre.

Det gjenstår å etablere mer detaljerte retningslinjer for dette, fastsette kostnader, samt utarbeide informasjonsmateriell til bruk for rekvirenter og apotek.

Det vil bli utformet et notat til allmennleger, den enkelte kommune og aktuelle apotek som beskriver faglige råd og bestillingsrutiner, samt hvor mange kurer den aktuelle kommunen kan rekvirere hvis dette blir aktuelt.

Norsk forening for allmennmedisin (NFA) påpeker at allmennleger som skal vurdere behandling med molnupiravir må få tydelig og tilstrekkelig informasjon om medikamentet, indikasjon, kontraindikasjoner, kontrollregime i behandlingsperioden samt tilgang på faglig støtte fra spesialisthelsetjenesten eller Helsedirektoratet.

Rekvirering til den enkelte pasient vil foregå på blåresept. Siden covid-19 er definert som en allmennfarlig smittsom sykdom vil disse legemidlene omfattes av blåreseptforskriftens §4. Se avsnitt om endring i blåreseptforskriften § 4.

### **Rekvirering på godkjenningfritak**

Det er vurdert at legemiddelforskriften §2-5<sup>7</sup> skal benyttes for rekvirering av legemidlet før MT foreligger og at dette vil være tilstrekkelig for å sikre MSD rettslig tilgang til å selge legemidlene. Legemiddelverket fører legemidlet på notifiseringsordningen som gjør at rekvirerende lege ikke må vente på svar på søknad om registreringsfritak. Ved

<sup>6</sup> <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2001-02-26-178?q=apotekforskriften>

<sup>7</sup> <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-12-18-1839>

rekvirering av legemidler på godkjenningfritak sier legemiddelforskriften § 2-5 at rekvirering etter denne bestemmelsen kan gjøres for et bestemt legemiddel til navngitt pasient eller til bruk i rekvirentens praksis, eller til et bestemt legemiddel som skal brukes på sykehus og/ eller dets poliklinikk. Rent praktisk betyr dette at dersom det f.eks. er behov for å rekvirere til et sykehjem vil dette kunne gjøres av sykehjemslegen ved at dette fortolkes som sykehjemslegens egen praksis. Det vil ved godkjenningfritak ikke være mulig innenfor regelverket å rekvirere til f.eks en kommune, slik man gjorde for covid-19-vaksinen.

### **Smittevern**

Det må legges opp til ordninger som sikrer at de som skal ha legemidlene ikke kommer til apoteket. I dag utleveres legemidler til smittede via pårørende eller andre som har fått fullmakt. Det bør vurderes om det er pårørende eller rekvirerende lege som skal hente eller om rekvirent også skal angi hvem som skal hente på brukerens vegne

### **Logistikk- og sikkerhetsanordninger for legemidler i apotek**

Tilbakemelding fra Apotekforneingen er at i starten kan ikke håndteringen registreres i apotekenes logistikkstyringssystem FarmaPro med de anslåtte tidsestimatene for levering og plan for distribusjon. Den første distribusjonen må skje med manuell dokumentasjon. Det må utarbeides materiell som apotekene kan benytte for å dokumentere. Utlevering på blå resept til den enkelte pasient, kan med bruk av arbeidspris, sannsynligvis registreres i Farmapro med automatisk oppgjør via Helfo

Det må avklares om legemidlene skal meldes ut av FMD databasen (EUs Falsified Medicines Directive)<sup>8</sup>, da dette trolig er distribusjon som skal skje før varen har fått varenummer og blir inkludert i vareregisteret.

### **Betaling/oppgjør i apotek**

Økonomisk oppgjør for utleveringer av antiviralia som er kjøpt inn av staten kan foregå på følgende måte:

- Legemidlet får en fastsatt pris inn til apotekgrossist lik null (evt. tilnærmet lik null dersom det kreves at varen har en pris annet enn null). Denne prisen følger varen helt ut til sluttbruker, uavhengig av om det er rekvirering etter blåresept eller rekvisisjon til egen praksis/institusjon. Apotekgrossist og apotek tar ikke avanse for selve legemidlet, men fremforhandler kompensasjon for lagring og distribusjon fra grossist (NMD) og håndtering i apotek
- Det opprettes en egen arbeidspris med en fast sats som godtgjørelse for apotek for håndtering og utlevering av legemidlet. Arbeidsprisen knyttes til utleveringen av legemidlet, dvs. en arbeidspris beregnes per utlevering eller per pakning (da en pakning er tilpasset en kur/pasient)
- Apotek kan sende inn elektroniske oppgjør til Helfo for utleveringer på blåresept. For utleveringer til leges egen praksis eller til institusjon må det sendes manuelle oppgjør. Slike manuelle oppgjør vil det være mest hensiktsmessig at Helfo håndterer, men det må trolig finansieres etter andre budsjettposter enn for folketrygden.
- Godtgjørelse til grossist defineres i avtale mellom NMD og Helsedirektoratet

For beregning av apotekenes godtgjørelse, dvs. erstatning for ordinær avanse i grossist og detaljistleddet, har Apotekforeningen har foreslått å ta utgangspunkt i den avansen en pakning med godkjenningfritak i gjennomsnitt gir. Gjennomsnittlig AIP for slike pakninger er kr 391. Det gir en avanse på kr 75 (kronetillegg) + (15 % av 391 =) kr 59, pluss A/B-tillegg (hvis dette skal håndteres som et A-legemiddel) på kr 19, totalt kr 153. Dette er vesentlig lavere enn det som ordinær avanseberegning av molnupiravir på godkjenningfritak vil gi. Med en pris på 6148 kr i innkjøpspris for uregistrerte pakninger av molnupiravir, vil det gi en avanse i apotek på 985 kr (15%) + 75 kr (kronetillegg) og ev. A/B-tillegg på 19 kr, totalt 1079 kr. For pakninger av molnupiravir med en fastsatt maksimal AUP (norske pakninger)

---

<sup>8</sup> <https://legemiddelverket.no/import-og-salg/sikkerhetsanordninger-for-legemidler#legemidler-som-omfattes-av-kravet---informasjon-om-unntaksliste>

vil avansen i apotek være på 179 kr. Det er foreløpig uklart om pakningene levert staten etter JPA-avtalen vil ha maksimalpris fastsatt av Legemiddelverket og dermed om avanseberegningen skal følge den for godkjenningsfritak eller markedsførte pakninger.

## Faglig underlag fra Folkehelseinstituttet

FHIs vurdering er vedlagt i sin helhet

### Oppsummering

- Formålet med behandling med molnupiravir bør være å minske risiko for utvikling av alvorlig sykdom blant de med høyest risiko.
- Behandling bør startes så tidlig som mulig i forløpet, FHI vurderer at positiv selvtest er tilstrekkelig bekreftelse for start av behandling etter samråd med behandlingsansvarlig lege, men at bekreftende prøve med PCR (eller annen NAT) alltid bør tas.
- Grupper som FHI vurderer å ha økt risiko for alvorlig sykdomsforløp og sykehusinnleggelse er hovedsakelig uvaksinerte over 65 år og uvaksinerte personer 44-64 år med risikofaktorer. Det sees også høyere antall innleggelser for vaksinerte over 75 år, denne gruppe er imidlertid høyt prioritert for oppfriskningsdose og det er foreløpig ikke data som tilsier at personer som fått tredje dose (oppfriskningsdose) mRNA vaksine har stor risiko for alvorlig covid-19. Det bemerkes at det på det nåværende tidspunkt ikke foreligger kliniske data for bruk av molnupiravir hos vaksinerte.
- Foreløpig er det begrenset kunnskap om bruk hos immunsupprimerte, der det erfaringsmessig er høyere risiko for både resistensutvikling og immune escape hos virus.

Grupper som FHI vurderer å ha økt risiko for alvorlig sykdomsforløp og sykehusinnleggelse (i rangert rekkefølge):

1. Uvaksinerte >65
2. Uvaksinerte 45-64 med minst en risikofaktor\*\*
3. Vaksinerte\*\*\* (med en eller to doser) >75
4. Vaksinerte\*\*\* (med en eller to doser) 65-74 med minst en risikofaktor\*\*

\*\* Vurdering av risikofaktorer kan baseres på de risikofaktorene som ble brukt som inklusjonskriterier i studiene som ligger til grunn for godkjenningen, eventuelt basert på risikofaktorer definert for prioritering av vaksine, se <https://www.fhi.no/sv/vaksine/koronavaksinasjonsprogrammet/hvem-kan-fa-koronavaksine/>. Se egen vurdering for immunsupprimerte lenger ned.

\*\*\* Merk at det på det nåværende tidspunkt ikke foreligger kliniske data for bruk av molnupiravir hos vaksinerte.

## Faglig underlag fra Legemiddelverket

Legemiddelverkets oppsummering er vedlagt i sin helhet

### Oppsummering

- SLVs innspill er basert på det vi vet per i dag om datagrunnlaget for molnupiravir, dette forventes å kunne endre seg raskt.
- Bruk av medikamentet per i dag (01.12.21) vil innebære bruk før markedsføringstillatelse i settingen av en helsekrise. EMA (CHMP) har angitt retningslinjer for bruk i denne settingen.
- Det kliniske datagrunnlaget for molnupiravir er begrenset. Vurderinger rundt nytte og risiko tar i hovedsak utgangspunkt i én pågående fase 3 studie (MOVE-OUT studien), der ikke alle analyser er klare. Det er en pågående vurdering av dataene hos EMA og FDA.
- Oppdaterte effektanalyser fra hele studiepopulasjonen (n=1433) viser begrenset effekt av molnupiravir: Interimanalysen (IA) utført på ca halvparten studiepopulasjonen viste en bedre effekt.
- Sikkerhetsprofilen fremstår akseptabel hos voksne, men molnupiravir skal ikke brukes hos gravide og ammende.
- Studiepopulasjonen er selektert (median alder 43 år, 17% > 60 år, 74% BMI > 30). Andre kjente eller ukjente risikofaktorer for å utvikle alvorlig covid-19 er i liten eller ingen grad representert i studiepopulasjonen.
- Pasientene i studien var uvaksinerte. Om molnupiravir har effekt hos personer som er vaksinerte eller tidligere har hatt infeksjon med SARS-CoV2, er foreløpig uavklart.
- Arbeidet med å definere en målpopulasjon for molnupiravir (og eventuelt andre antiviralia senere) må sees i sammenheng med andre behandlingsalternativer som er aktuelle tidlig i sykdomsforløpet, som monoklonale antistoffer.
- Behandling av covid-19-pasienter i en klinisk hverdag forventes å være et kontinuum med glidende overganger av behandlingsansvar fra primærhelsetjeneste til sykehjem/sykehus.

Legemiddelverket kom med følgende avgrensning i forhold til sitt mandat: *Legemiddelverket godkjenner legemidler mot covid-19 innenfor rammeverket av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA). Legemiddelverket skal derfor ikke delta i diskusjoner som omhandler innkjøpsprosesser for legemidler mot covid-19 og Legemiddelverket skal heller ikke gi nasjonale råd om hvordan legemidlene skal brukes eller hvilke pasientgrupper som eventuelt skal prioriteres. Dette er Helsedirektoratets oppgave. Når innkjøpsavtaler er avklart, kan Legemiddelverket å bistå Helsedirektoratet med informasjon om legemidlene, data fra kliniske studier, opplysninger og betraktninger om nytte/risiko og informasjon om regulatoriske prosesser i EMA.*

## Helsedirektoratets vurdering

Virkestoffet molnupriavir (MK-4482) er en nukleosidanalogue. Virkningsmekanismen er at det ved virusreplikasjon settes inn gale nukleinsyrer i virusets arvestoff (RNA) som resulterer i defekte virus (letal mutagenese).

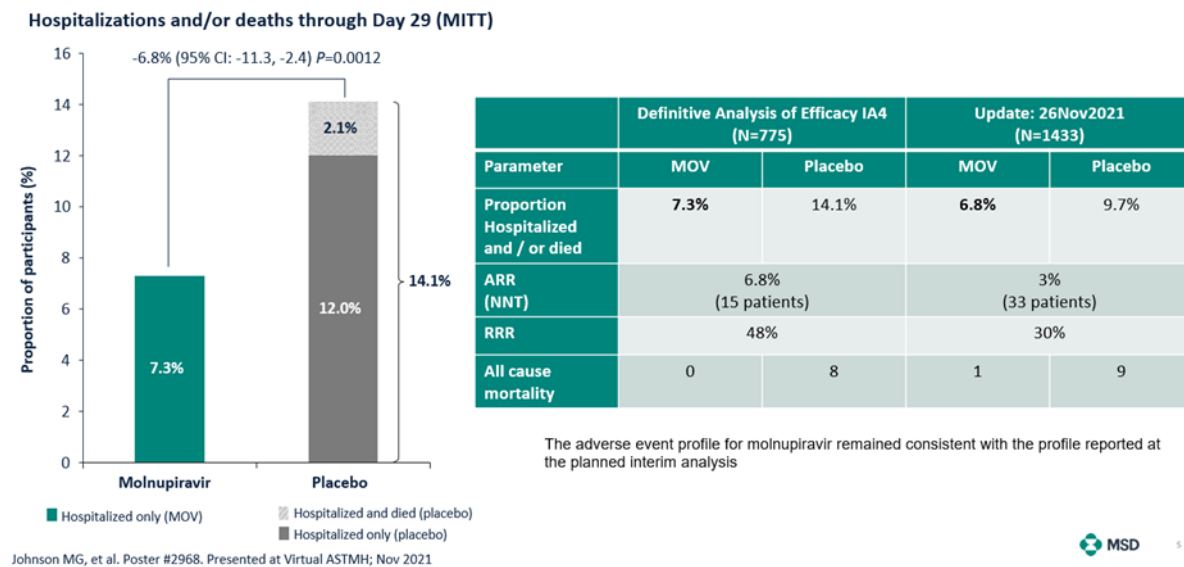
Kunnskapen om molnupiravir er fra pågående vurdering i EMA og FDA. MOVE-OUT studien er en pågående randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie av ikke-innlagte, ikke-vaksinerte voksne pasienter med minst en risikofaktor assosiert med dårlig sykdomsutfall, minst ett symptom på covid-19 innen fem dager før randomisering, PCR-laboratoriebekreftet infeksjon og klassifisert som mild til moderat covid-19

Legemiddelselskapet Merck (i Norge MSD) og Ridgeback Biotherapeutics offentliggjorde 1.oktober data fra en interimanalyse av en klinisk studie (MOVE-OUT Phase 3, NCT04575597) som viste en relativ risikoreduksjon på 48% for sykehusinnleggelse eller død for covid-19-pasienter som hadde fått molnupiravir sammenlignet med placebo. Dette resulterte i oppstart av regulatoriske godkjenningsprosesser i både USA og Europa, samt kommersielle avtaler om produksjon og anskaffelser.

26.november ble ytterligere data fra studien offentliggjort. I totalmaterialet var den relative risikoreduksjonen ble redusert fra 48% til 30%.



## MOVE-OUT Phase 3 Interim Analysis: Primary Efficacy Analysis



Figur 1: Resultatene fra studien

	Hospitalisation and death		Comments
	Placebo	Molnupiravir	
Total	9.7% (68/699) 9 deaths	6.8% (48/709) 1 death	Absolute risk reduction 3,0 % Relative risk reduction of 30%. Relative risk 0.70; 95% CI: 0.49, 0.99
Interim analysis	14.1% (53/377) 8 deaths	7.3% (28/385) 0 deaths	Absolute risk reduction 6.8 % Relative risk reduction of 48% Relative risk 0.52; 95% CI: 0.33, 0.80
Last 646 participants	4,6% (15/322) 1 death	6,1% (20/324) 1 death	Absolute risk increase 1,5% Relative risk increase 32%

Figur 2: Modified intent-to-treat (MITT) populasjon som består av alle randomisert og behandlede pasienter som ikke er hospitalisert før første dose

Molnupiravir virker å ha hatt god effekt på den første halvdel av studiepopulasjonen, mens det er en tendens mot negativ effekt i siste halvdel av studiepopulasjonen. Det er foreløpig ubesvart i hvilken grad det har vært signifikante forskjeller i pasientpopulasjonene. Samtlige studiepasienter var uvaksinerte, og effekt hos vaksinerte pasienter er ukjent.

De foreløpige resultatene fra produsenten tyder på en akseptabel sikkerhet i studert populasjon, men tiden man har observert pasientene er kort. Det fortsatt uavklarte forhold rundt mulig gentoksisitet sett i prekliniske studier. Det har vært noen spørsmål vedrørende eventuell påvirkning av hemoglobinproduksjon. Det er også stilt spørsmål ved om molnupiravir-behandling hos immunosupprimerte kan være en driver for resistensutvikling.

## Innspillmøter

Helsedirektoratet har hatt møter med representanter fra:

- Statens legemiddelverk (SLV) Folkehelseinstituttet (FHI). Faglig underlag fra etatene er oppsummert ovenfor og følger vedlagt.
- Legeforeningen innenfor fagområdene infeksjonsmedisin, geriatri, farmakologi og allmenntilleggsmedisin.

Skriftlig innspill fra Norsk forening for allmenntilleggsmedisin er vedlagt. Øvrige innspill foreligger ikke som skriftlige vedlegg, men er hensyntatt og implementert i Helsedirektoratets vurdering og konklusjon.

Molnupiravir er mest aktuelt som behandling i primærhelsetjenesten. Norsk forening for allmenntilleggsmedisin (NFA) påpeker at hovedformålet med oppstart av tidlig antiviral behandling i allmenntilleggsmedisin må være å finne de pasientene som har størst nytte av behandlingen, altså redusere sannsynlighet for alvorlig sykdom for de med høyest risiko. Dermed kan også sykehusinnleggelseser unngås, slik at kapasitet bevares for andre pasientgrupper. Notat fra NFA er vedlagt.

Gjennom fagmedisinske innspill påpekes det at studien er gjort på uvaksinerte pasienter med hovedsakelig alfa-variant av SARS-CoV-2 og at dobbel- og trippelvaksinering beskytter godt mot sykdom og død. De fleste uvaksinerte i sykehjem er vurdert som for skrøpelige for vaksinasjon. Det påpekes også at det er en svært liten andel av sykehjemsbeboere med covid-19 som innlegges i sykehus. Det påpekes også at andre eksisterende legemidler og legemidler under utvikling, kan synes å ha bedre effekt enn molnupiravir. Av disse nevnes spesielt den perorale behandlingen PF-07321332; ritonavir (Paxlovid fra Pfizer), remdesivir og sotrovimab hvor det pågår studier med gode foreløpige data.

## Vurdering

Retningslinjer for bruk fra EMA og betinget godkjenning i Storbritannia ble gitt etter offentliggjøring av svært gode data, før offentliggjøring av totalmaterialet med moderat gode data. Ser man isolert på data fra gruppen som tilkom i totalmaterialet ble det ikke vist effekt her (se figur 2).

Så lenge data er såpass begrensede og resultatene såpass sprikende ønsker Helsedirektoratet å være varsomme med å gi detaljerte råd – dette mener Helsedirektoratet ikke å ha grunnlag for. Videre foreligger det data på avgrensede populasjoner, og Helsedirektoratet vil være varsom med å generalisere og anvende slike data som grunnlag for råd i en bredere populasjon.

Folkehelseinstituttet advarer mot bruk hos immunosupprimerte grunnet risiko for resistensutvikling. Helsedirektoratet vurderer at bruk av inhalasjonssteroider ikke bør sidestilles med mer potente immunhemmende legemidler som årsak for eventuell frarådning for bruk.

Helsedirektoratet vurderer at det ikke finnes tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å gi detaljerte råd om bruk av molnupiravir. Det foreligger råd om bruk fra EMA (vedlagt) og en betinget markedsføringstillatelse fra Storbritannia, men Helsedirektoratet ønsker å påpeke at disse er gitt på bakgrunn av datagrunnlag som fantes for noen uker siden. I lys av nye data siste to uker ønsker ikke Helsedirektoratet å stadfeste EMAs råd som nasjonale råd eller henvise til rådene i Storbritannia.

Helsedirektoratet vil påpeke at kunnskapsgrunnlaget øker fra uke til uke og mener at situasjonen må følges tett. Dersom det skal gis faglige råd, må disse oppdateres hyppig. Med bakgrunn i resultater fra nevnte studie, tilbakemeldinger etter innspillmøter og manglende MT anbefaler ikke Helsedirektoratet per 6. desember bruk av molnupiravir før en eventuell norsk MT foreligger. Helsedirektoratet vil da eventuelt komme tilbake med faglige anbefalinger og prioritering for bruk i primærhelsetjenesten.

Frem til molnupiravir er godkjent av EU, kan leger rekvirere molnupiravir via ordningen med godkjenningfritak. Det er en forutsetning at grossistene kan skaffe legemidlet.

Helsedirektoratet vil følge med på utviklingen både i pandemien og på datagrunnlaget for molnupiravir. Ved offentliggjøring av data som indikerer bedre effekt i spesifikke populasjoner, kan det bli aktuelt å anbefale behandling for utvalgte pasienter.

Dersom belastningen på helsetjenesten øker så mye at pasienter med covid-19 må nedprioriteres for annen behandling i helsetjenesten, kan anbefaling for bruk av molnupiravir bli aktuelt. Faglige anbefalinger er dynamiske og må oppdateres av Helsedirektoratet i samarbeid med andre aktører.

Med foreliggende datamateriale vil Helsedirektoratet da vurdere om molnupiravir bør anbefales til bruk:

- hos pasienter med mild til moderat covid-19 hos uvaksinerte personer over 75 år og
- til uvaksinerte personer i aldersgruppen 65 – 74 år med sykdommer/medisinske tilstander som gjør at de er definert som medisinske risikogrupper i koronavaksinasjonsprogrammet<sup>9</sup> unntatt immunsupprimerte personer i ovennevnte grupper.
- Bruk av inhalasjonssteroid alene bør ikke være avgjørende for fraråding av bruk.
- Gruppe 3 og 4 i FHIs gruppering nedenfor kan også være aktuelle.

Dersom effekt av vaksine på alvorlig sykdom og død forårsaket av omikronvarianten skulle vise seg å være vesentlig lavere enn for alfa- og delta-variant, er dette noe som kan liberalisere anbefalinger om bruk av molnupiravir også til vaksinerte og lavere aldersgrupper.

Grupper som FHI vurderer å ha økt risiko for alvorlig sykdomsforløp og sykehusinnleggelse (i rangert rekkefølge):

1. Uvaksinerte >65 år
2. Uvaksinerte 45-64 år med minst en risikofaktor\*\*
3. Vaksinerte\*\*\* (med en eller to doser) >75 år
4. Vaksinerte\*\*\* (med en eller to doser) 65-74 år med minst en risikofaktor\*\*

\* Positiv test: PCR (eller annen NAT) eller antigen hurtigtest. Selvtest er tilstrekkelig bekreftelse for start av behandling etter samråd med behandlingsansvarlig lege. Bekreftende PCR skal tas på teststasjon, men man bør kunne starte behandling før resultatet foreligger

\*\* Vurdering av risikofaktorer kan baseres på de risikofaktorene som ble brukt som inklusjonskriterier i studiene som ligger til grunn for godkjenningen, eventuelt basert på risikofaktorer definert for prioritering av vaksine, se <https://www.fhi.no/sv/vaksine/koronavaksinasjonsprogrammet/hvem-kan-fa-koronavaksine/>

\*\*\* Merk at det på det nåværende tidspunkt ikke foreligger kliniske data for bruk av molnupiravir hos vaksinerte.

Foreløpig er det begrenset kunnskap om bruk hos immunsupprimerte, det bør vurderes å avvente med å tilby denne gruppen behandling i påvente av mer informasjon. Disse personene har også allerede behandlingsalternativer der effekt og nytteverdi er bedre dokumentert (monoklonale antistoffer).

For de vaksinerte gruppene er det foreløpig ikke data som tilsier at personer som fått tredje dose (oppfriskningsdose) mRNA vaksine har stor risiko for alvorlig covid-19.

Bruk på sykehjemspasienter har vært diskutert. Dette ble tatt opp med det geriatriske fagmiljøet. Foreløpige lokale data fra Bergen viser at både dobbelvaksinasjon og trippelvaksinasjon beskytter godt mot dødelig forløp av covid-19 i sykehjem. Den uvaksinerte sykehjemspopulasjonen representerer ytterpunktet med tanke på skrøpeligheit, der forventet levetid uansett er kort. Vi har også svært få innleggelser på grunn av covid-19 i denne populasjonen. Datagrunnlaget for bruk av molnupiravir blant de eldste og skrøpeligste er foreløpig i prinsippet ikke-eksisterende, både hos vaksinerte og uvaksinerte. Samlet sett indikerer dette at molnupiravir per i dag ikke bør tilbys

---

<sup>9</sup> <https://www.fhi.no/sv/vaksine/koronavaksinasjonsprogrammet/hvem-kan-fa-koronavaksine>

langtidsbeboere i sykehjem, men kan muligens være aktuelt for en selektert andel av uvaksinerte/dobbelvaksinerte geriatriske pasienter med lavt/moderat skrøpeligheitsnivå og risikofaktorer for alvorlig forløp av covid-19

NFA vurderer at molnupiravir ikke bør tilbys som et behandlingsalternativ før det foreligger tydelige faglige anbefalinger om indikasjon og bruk. Det kan ikke overlates til hver enkelt allmennlege å vurdere dette.

Bruk av molnupiravir per i dag vil innebære bruk før markedsføringstillatelse foreligger, og det stiller ekstra krav til informasjon til pasienter som velger denne behandlingen. Det må utarbeides tydelig, forståelig skriftlig informasjonsmateriell til pasienter og deres pårørende. Dette er også påpekt av Apotekforeningen. I tillegg må det også utarbeides informasjon og rutiner for rekvirering fra allmennleger og utlevering fra apotek. Se vedlegg fra NFA om behov for informasjon og opplæring.

Helsedirektoratet støtter NFAs vurdering om at vi trenger mer kunnskap og informasjon for behandling med molnupiravir før behandling eventuelt kan startes i allmennmedisin.

Det er viktig å se hvordan dette håndteres i Europa og legge norsk praksis opp til dette. I UK har de vurdert at bruk av molnupiravir må sees i lys av spredningen av omikron. Det er også etablert "The government's antivirals taskforce"<sup>10</sup> for å vurdere hjemmebehandling av covid-19 pasienter. De planlegger å starte behandling av UK-pasienter før jul. Behandling som ledd i en klinisk studie der også bruk omikroneffekt på definerte populasjoner kan også være et alternativ i Norge. Det må i så fall avklares hvem som skal ha ansvar for en slik studie i primærhelsetjenesten.

Prioriteringsvedtak forutsetter en faglig anbefaling og indikasjon for behandling med legemiddelet. Det foreligger enda ikke tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for en slik anbefaling og indikasjon, og det vil derfor ikke være mulig å utforme et vedtak om prioritering før slike faglige anbefalinger og indikasjon foreligger.

## Helsedirektoratets konklusjon/ anbefaling

Formålet med behandling med nye antivirale legemidler er å minske risiko for utvikling av alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse med Covid-19. Helsedirektoratet vurderer at det ikke finnes tilstrekkelig kunnskapsgrunnlag for å gi detaljerte råd om bruk av molnupiravir, men vil påpeke at kunnskapsgrunnlaget øker fra uke til uke og mener at situasjonen må følges tett.

Dersom belastningen på helsetjenesten øker så mye at pasienter med covid-19 må nedprioriteres for annen behandling i helsetjenesten, kan anbefaling for bruk av molnupiravir bli aktuelt. Faglige anbefalinger er dynamiske og må oppdateres av Helsedirektoratet i samarbeid med andre aktører.

Bruk av molnupiravir per i dag vil innebære bruk før markedsføringstillatelse foreligger, og det stiller store krav til informasjon. Ved en nasjonal anbefaling, må det utarbeides tydelig og forståelig skriftlig informasjonsmateriell til pasienter, rekvirenter og apotek.

Når molnupiravir får norsk markedsføringstillatelse vil Helsedirektoratet eventuelt komme tilbake med faglige anbefalinger og prioritering for bruk i primærhelsetjenesten.

---

<sup>10</sup> [The COVID-19 Therapeutics Taskforce - GOV.UK \(www.gov.uk\)](https://www.gov.uk)

## Vedlegg:

CMS KLUGE - Notat om anskaffelsesrettslig adgang til å foreta direktekjøp av medisin mot Covid-19

Avtale mellom MSD Norge AS og Helsedirektoratet er konfidensiell og er ikke lagt ved

Høringsnotat: Endringer i blåreseptforskriften - stønad til legemidler til behandling av covid-19

Tilbakemelding fra FHI

Tilbakemelding fra SLV

Tilbakemelding fra Norsk forening for allmennmedisin

## MEMO

---

<b>Til</b>	Helsedirektoratet v/ Knut Erland Bergan
<b>Fra</b>	Frederik Nordby
<b>Dato</b>	1. desember 2021
<b>Emne</b>	Anskaffelsesrettslig adgang til å foreta direktekjøp av medisin mot Covid19

---

### 1. INNLEDNING

Legemidler for behandling av covid-19 utvikles i et høyt tempo, også legemidler for behandling av covid-19 til bruk utenfor sykehus. Blant legemidlene for behandling av covid-19 er Lagevrio/molnupiravir fra MSD som har foreløpig kommet lengst i godkjeningsprosessen i EU. Det pågår en prosess på europeisk plan for å gjennomføre felles anskaffelser av disse legemidlene hvor Norge har meldt inn sitt behov.

Likevel kan det være aktuelt å ta i bruk legemidlene før markedsføringstillatelse er utstedt hvor tilgang sikres gjennom nasjonale avtaler med produsenten. Regjeringen har besluttet at Norge skal inngå en avtale om innkjøp av Lagevrio/molnupiravir. Effekten av legemiddelet er usikker, men studier indikerer at det kan redusere risikoen for innleggelse for uvaksinerte. Avtalen vil medføre at Norge vil motta leveranser av Lagevrio/molnupiravir før jul.

Vi er i denne sammenhengen bedt å vurdere hvorvidt det er adgang innenfor anskaffelsesregelverket til å foreta et direktekjøp av denne medisinen.

Det legges til grunn at anskaffelsene, som et utgangspunkt, er underlagt lov om offentlige anskaffelser av 17. juni 2016 nr. 73 («LOA») og forskrift om offentlige anskaffelser av 12. august 2016 nr. 974 («FOA»), del I og III. Det presiseres videre at vurderingen er avgrenset til en anskaffelsesrettslig vurdering, og tar ikke hensyn til potensielt andre regelsett, eksempelvis helseregulatorisk, som vil være av betydning for om løsningen som skisseres i det følgende reelt sett vil være mulig.

Vi gjør oppmerksom på at vi har hatt svært begrenset tid til å utarbeide denne vurderingen. Dette innebærer at konklusjonene nødvendigvis vil bli beheftet med noe usikkerhet.

### 2. ANSKAFFELSESRETTLIGE VURDERINGER

Utgangspunktet etter anskaffelsesregelverket er at enhver anskaffelse over 100 000 kroner (eks. mva.) skal underlegges konkurranse, og anskaffelser over 1,3 millioner kroner skal kunngjøres. Det eksisterer imidlertid flere unntak fra dette utgangspunktet, blant annet i tilfeller hvor det er umulig å gjennomføre en konkurranse, jf. anskaffelsesforskriften § 13-4 bokstav a).

I departementets veileder til regelverket er de blant annet uttalt følgende om denne bestemmelsen:

*«Et særlig aktuelt eksempel på dette er der oppdragsgiveren ikke har tid til å gjennomføre en konkurranse med forhandling uten forutgående kunngjøring etter § 13-3 bokstav e på grunn av uforutsette forhold som naturulykker, **epidemier** e.l. Slike situasjoner kan gjøre det tvingende*

*nødvendig å anskaffe direkte fra en leverandør, det vil si uten å gjennomføre en konkurranse etter § 13-3 bokstav e, **fordi enhver forsinkelse kan være til skade for menneskers liv og helse.**» (Våre uthevinger.)*

I forbindelse med utbruddet har departementet uttalt følgende om bestemmelsen:

*«I veiledningen fra Kommisjonen omtales også mulighetene for å anskaffe direkte fra én leverandør. Samtidig understreker Kommisjonen at direkte anskaffelser forblir unntaket under direktivet. **Muligheten kan bare benyttes såfremt kun én leverandør kan levere innenfor de tekniske og tidsmessige begrensningene som følger av det akutte behovet. Nærings- og fiskeridepartementet mener at den samme fleksibiliteten må innfortolkes i bestemmelsen om anskaffelse uten konkurranse, under alternativet om direkte anskaffelser der det er umulig å gjennomføre en konkurranse med forhandling uten forutgående kunngjøring.**» (Våre uthevinger.)*

Etter vårt syn vil det være mulig å inngå avtalene i medhold av anskaffelsesforskriften § 13-4 bokstav a). Det har vært flere rapporter i media den siste tiden om at sykehusene og intensivavdelingene nærmer seg bristepunktet. Medisinen vil således kunne avhjelpe denne situasjonen, og i prinsippet bidra til å redde liv.

Det er videre viktig å understreke de tydelige signalene som regelverket gir når det gjelder å beskytte liv og helse. I anskaffelsesdirektivets fortale avsnitt 41 står det blant annet uttrykkelig at: *«Ingen bestemmelse i dette direktiv er til hinder for å pålegge eller gjennomføre tiltak som er nødvendige for å beskytte offentlig orden, offentlig sikkerhet, helse, menneskers liv, forutsatt at disse tiltakene er i samsvar med EU-traktaten.»*

Etter vårt syn vil det være mulig å inngå avtalene i medhold av anskaffelsesforskriften § 13-4 bokstav a). Medisinen vil kunne redusere behovet for innleggelse, og dermed lette trykket på intensivavdelingene. Det er videre ingen andre aktuelle leverandører av lignende legemidler, og jo raskere norske myndigheter får tilgang til medisinen, jo raskere vil trykket på intensivavdelingene kunne avlastes.

Avslutningsvis nevner vi også at oppdragsgivere kan gjennomføre direkteanskaffelser i tilfeller hvor en leverandør har eneretter, jf. § 13-4 bokstav b) nr. 3. Også dette unntaket kan sannsynligvis tjene som grunnlag for avtaleinngåelsen. Som nevnt er EU i ferd med å fremforhandle en avtale om kjøp av vaksinen, og Norge vil i utgangspunktet slutte seg til denne avtalen. Etter det vi forstår vil dette kjøpet bli foretatt i medhold av bestemmelsen i § 13-4 bokstav b) nr. 3, som følge av eneretten som leverandøren har. Det er per i dag ingen andre leverandører i markedet av lignende legemidler. Selv om det er flere legemidler under utvikling, er det kun det aktuelle middelet som har kommet langt nok til at det kan tas i bruk. Vi mener derfor at det foreligger en situasjon hvor det kun er én aktuell leverandør på markedet.

Basert på dette, mener vi at kontrakt kan inngås direkte i medhold av både § 13-4 bokstav a) og bokstav b) nr. 3

## **SANKSJONER OG RISIKO**

Skulle det mot formodning ikke være tillat å kjøpe legemiddelet uten konkurranse, vil KOFA kunne ilegge et gebyr på inntil 15% av kjøpesummen dersom saken blir brakt inn for KOFA. Et slikt gebyr kan imidlertid prøves for domstolen. I tillegg nevner vi at konkurrenter og andre kan bringe saken inn for de

norske domstolene. Retten skal, gitt at det reises søksmål og det ikke var tillat å kjøpe legemiddelet uten konkurranse, enten kjenne kontrakten uten virkning (om vilkårene for det er oppfylt) eller avkorte kontrakten og ilegge et gebyr på inntil 15% av kjøpesummen (det kan kun ilegges gebyr enten av KOFA eller domstolen – ikke i begge instanser). Retten kan imidlertid ikke kjenne en kontrakt uten virkning dersom oppdragsgiveren har publisert en intensjonskunngjøring og tidligst inngått kontrakten etter utløpet av ti dager regnet fra dagen etter datoen for kunngjøringen. Etter det vi forstår vil det imidlertid ikke være tid til å intensjonskunngjøre som følge av at kontrakten må inngås innen svært kort tid. Gitt situasjonen med Covid19 mener vi at det er relativt usannsynlig at det vil bli ilagt gebyr i denne saken og nær utenkelig at kontrakten skal bli kjent uten virkning/avkortet.



Helse- og omsorgsdepartementet

## **Høring**

**Endringer i blåreseptforskriften - stønad til legemidler til behandling av covid-19**

**forslag til endringer i forskrift 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)**

**Høringsfrist: xx. januar 2022**

## **Innholdsfortegnelse**

1	Innledning.....	3
2	Bakgrunn .....	3
3	Gjeldende rett .....	3
3.1	Folketrygdløven .....	3
3.2	Blåreseptforskriften.....	3
3.3	Forhåndsgodkjent refusjon.....	4
4	Departementenes vurderinger.....	6
4.1	Innledning .....	6
4.2	Forslag til forskriftsendringer .....	7
4.2.1	Innledning.....	7
4.2.2	Fastsettelse av pris.....	7
4.3	Beslutningsgrunnlaget.....	7
4.4	Egenandel.....	7
5	Økonomiske og administrative konsekvenser .....	8
6	Utkast til forskrift .....	8

## 1 Innledning

Helse- og omsorgsdepartementet sender med dette på høring forslag til endringer i forskrift 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (heretter blåreseptforskriften) § 4 for å få en mer kontrollert innføring av nye legemidler til behandling av Covid-19.

Høringsfrist

## 2 Bakgrunn

Tekst om bakgrunn

## 3 Gjeldende rett

### 3.1 Folketrygdloven

Etter lov 28. februar 1997 nr. 19 om folketrygd (folketrygdloven) kapittel 5 gis hel eller delvis kompensasjon for nødvendige utgifter til helsetjenester ved sykdom, skade mv., jf. formålsbestemmelsen i § 5-1. Stønad til viktige legemidler ytes etter § 5-14. Det er et vilkår at det er behov for langvarig bruk av legemidlet, og legemidlet må være forskrevet av lege til bruk utenom sykehus. Helse- og omsorgsdepartementet kan gi forskrifter om stønad etter § 5-14. Slike bestemmelser er gitt i blåreseptforskriften og i legemiddelforskriften.

### 3.2 Blåreseptforskriften

Utfyllende regler om stønad til viktige legemidler etter § 5-14 er som nevnt gitt i blåreseptforskriften. Etter blåreseptforskriften kan det gis stønad til legemidler etter tre ulike ordninger: Forhåndsgodkjent refusjon (blåreseptforskriften § 2), individuell stønad (blåreseptforskriften § 3) og stønad til legemidler ved smittsomme sykdommer (blåreseptforskriften § 4). Sistnevnte ordning er også hjemlet i § 6-2 i lov 5. august 1994 nr. 55 om vern mot smittsomme sykdommer (smittevernloven) men omtales ikke videre i denne høringen.

Ved forhåndsgodkjent refusjon i medhold av blåreseptforskriften § 2 ytes det stønad for legemidler som er oppført på refusjonslisten. Oppføring på refusjonslisten skjer etter bestemmelsene i legemiddelforskriften kapittel 14 som omtales under. Slike legemidler kan forskrives direkte av pasientens lege uten særskilt søknad, forutsatt at legemidlet er forskrevet i samsvar med vilkår og begrensninger som fremgår av refusjonslisten. Det

fremkommer av legemiddelforskriften § 14-8 at Legemiddelverket skal publisere en liste over legemidler som har forhåndsgodkjent refusjon (refusjonsliste).

Blåreseptforskriften § 3 gir hjemmel for at det ytes stønad til legemidler som ikke har forhåndsgodkjent refusjon. Det må foreligge tungtveiende medisinske hensyn for å yte stønad i tilfeller der det finnes relevante forhåndsgodkjente legemidler for den aktuelle sykdommen. Stønad etter denne bestemmelsen ytes etter individuell søknad. I blåreseptforskriften § 3 sjettede ledd fremgår det at søknad om individuell stønad på blå resept for legemidler skal fremsettes av lege på vegne av pasient.

Ordningen med individuell stønad benyttes også i tilfeller hvor legemidlet oppfyller kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon men der det samtidig er betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene eller der det av andre grunner er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet, jf. legemiddelforskriften § 14-8 annet ledd. PCSK9-hemmerne Repatha og Praluent og CGRP-hemmerne refunderes i dag av denne grunn på individuell stønad, se omtale i punkt 4.

Helsedirektoratets kompetanse til å gi nærmere retningslinjer om vilkår for stønad etter § 3 første ledd første punktum er delegert til Helfo. Helfos vedtak om individuell stønad kan påklages til Nasjonalt klageorgan for helsetjenesten (Helseklage), jf. folketrygdloven § 21-12 første ledd, andre punktum. Helseklages vedtak kan ankes til Trygderetten, jf. folketrygdloven § 21-12 første ledd, tredje punktum. Helseklage forbereder ankesaken for Trygderetten, jf. trygderettsloven § 13. Helsedirektoratet har i rundskriv gitt presiseringer knyttet til forvaltningen av blåreseptforskriften,

De rabattene som i dag er gitt for legemidlene hvor det er inngått refusjonskontrakt er konfidensielle. For å ivareta konfidensialiteten utbetaler Helfo inntil maksimal utsalgspris (AUP) til apotek ved utleveringer av legemidlene som er omfattet av refusjonsavtalene. For legemidler som forskrives på blå resept skal pasienten betale en egenandel på 39 prosent av reseptbeløpet, men ikke mer enn 520 kroner pr. resept. Egenandel betales inntil pasienten har nådd egenandelstaket som er det høyeste samlede beløp et medlem skal betale i godkjente egenandeler i løpet av et kalenderår for nærmere definerte helsetjenester, jf. folketrygdloven § 5-3. Egenandelstaket fastsettes av Stortinget og er for 2021 på 2460 kroner. I tilknytning til dette bestemmer blåreseptforskriften § 8 fjerde ledd at for legemidler der det er inngått refusjonskontrakt etter legemiddeloven § 6 beregnes egenandelen av apotekets utsalgspris.

### **3.3 Forhåndsgodkjent refusjon**

I legemiddelforskriften kapittel 14 er det gitt nærmere bestemmelser om stønad etter folketrygdloven § 5-14 og blåreseptforskriften §§ 2 og 3. Forskriften § 14-1 bestemmer at

stønad til dekning av utgifter til legemidler etter folketrygdloven § 5-14 ytes etter reglene i legemiddelforskriften kapittel 14 og i blåreseptforskriften.

Legemiddelforskriften § 14-2 fastslår at Legemiddelverket skal utarbeide et varsel om nye legemidler eller ny bruk av legemidler som kan være aktuelle for metodevurdering. Slik metodevarsel skjer vanligvis noen måneder før et legemiddel får markedsføringstillatelse. Et metodevarsel gir en kort beskrivelse av legemidlets bruksområde og gjør det lettere å komme raskt i gang med en metodevurdering av legemidlet, enten legemidlet vil kunne komme på blå resept (dvs. er aktuelt for forhåndsgodkjent refusjon eller individuell stønad) eller vil kunne bli tatt i bruk av sykehusene etter vurdering i system for Nye metoder.

Gjennomføringen av metodevurderingen er en forutsetning for at det kan ytes stønad til legemidlet etter blåreseptforskriften §§ 2 og 3, jf. legemiddelforskriften § 14-3. Metodevurderingen gjøres på grunnlag av dokumentasjon som legemiddelfirmaet sender inn til Legemiddelverket, jf. legemiddelforskriften § 14-4. Tidsrammen for metodevurderingen er 180 dager. Metodevurderingen innebærer en samlet vurdering av om kostnadene ved å ta i bruk legemidlet står i et rimelig forhold til nytten, tatt i betraktning alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden. Metodevurderingen resulterer i en metodevurderingsrapport. Rapporten vil inngå som sentral del av grunnlaget for Legemiddelverkets vedtak om innvilgelse eller avslag på forhåndsgodkjent refusjon for legemidlet, jf. legemiddelforskriften § 14-5 fjerde ledd.

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet, hensyntatt tilstandens alvorlighet, jf. legemiddelforskriften § 14-5. Som nevnt over skal fastsettes en refusjonspris. Refusjonsprisen kan være legemidlets maksimalpris eller pris fastsatt etter prisforhandlinger med legemidlets rettighetshaver, jf. legemiddelforskriften § 12-3 og § 12-8. Det følger videre av legemiddelforskriften § 14-6 at legemidlet må ha markedsføringstillatelse for den aktuelle bruken for å kunne bli innvilget forhåndsgodkjent refusjon.

Det følger av legemiddelforskriften § 14-7 at forhåndsgodkjent refusjon for et legemiddel ikke kan innvilges uten Stortingets samtykke, dersom budsjettvirkningen overstiger 100 mill. kroner i minst ett av de første fem årene etter refusjonsvedtaket ble fattet. Når flere legemidler vurderes for samme bruksområde og pasientgruppe, gjelder fullmaktsgrensen for samlet bruk. Dersom Legemiddelverket har vurdert at legemidlet oppfyller vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon i §14-5 og §14-6, det vil si at det har markedsføringstillatelse og oppfyller prioriteringskriteriene, vil saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet for videre budsjettmessig behandling.

Legemiddelverket treffer vedtak om innvilgelse eller avslag på forhåndsgodkjent refusjon, jf. legemiddelforskriften § 14-8.

Ved betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene eller der det av andre grunner er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet, skal det fattes

avslag på forhåndsgodkjent refusjon. I slike tilfeller kan det som nevnt over ytes stønad etter søknad for den enkelte pasient etter reglene om individuell stønad i blåreseptforskriften § 3.

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet, jf. lov 10. februar 1967 om behandlingsmåten i forvaltningssaker (forvaltningsloven) § 28. Det er en begrenset klagerett for slik vedtak, og hvor klageinstansen bare kan prøve lovmessigheten, jf. legemiddeloven § 6 femte ledd annet punktum.

Legemiddelverket kan når som helst vurdere om vilkårene i § 14-5 og § 14-6 er oppfylt for bestemte legemidler oppført på refusjonslisten, jf. legemiddelforskriften § 14-11. Dersom vilkårene i § 14-5 ikke kan oppfylles, eller dersom det må fastsettes nye refusjonsvilkår, fatter Statens legemiddelverk nytt refusjonsvedtak, jf. § 14-8. Tilsvarende kan Helsedirektoratet når som helst vurdere om vilkårene for individuell stønad for bestemte legemidler etter blåreseptforskriftens § 3 er oppfylt. Dersom vilkårene i blåreseptforskriften § 3 ikke kan oppfylles, eller dersom det må fastsettes nye refusjonsvilkår vil Helfos mulighet til å innvilge stønad endres i tråd med de nye vilkårene som fastsettes. Slike endringer vil imidlertid kun gjelde behandling av nye søknader, og ikke påvirke retten til stønad for borgere med et tidligere innvilget vedtak om individuell stønad. Tidsbegrensning av individuelle vedtak vil imidlertid sikre at stønad etter blåreseptforskriften 3 i større grad ytes i tråd med de til en hver gjeldende vilkår.

I visse tilfeller nevnt over kan det etter en metodevurdering fattes avslag etter forhåndsgodkjent refusjon, og hvor det i stedet kan ytes stønad etter blåreseptforskriften § 3. I slike tilfeller vil vilkårene for stønad etter blåreseptforskriftens § 3 i hovedsak fastsettes i tråd med innholdet i metodevurderingen for å sikre at det ytes stønad til bruk som oppfyller prioriteringskriteriene.

## **4 Departementenes vurderinger**

### **4.1 Innledning**

Stønad til viktige legemidler gis i medhold av folketrygdloven § 5-14. Helse- og omsorgsdepartementet kan gi forskrifter om stønad etter § 5-14. Etter legemiddeloven § 6 femte ledd kan Helse- og omsorgsdepartementet i forskrift fastsette regler om behandlingsmåten for godkjenning av legemidler for offentlig refusjon. Anskaffelser av legemidler som omfattes av anskaffelsesloven må gjennomføres i henhold til lovens bestemmelser. Reglene for forhåndsgodkjent refusjon og individuell stønad til legemidler er beskrevet over i pkt. 3. Her fremgår at Legemiddelverket treffer enkeltvedtak om innvilgelse eller avslag på forhåndsgodkjent refusjon og at beslutning er basert på en metodevurdering. Alternativt kan det inngås en refusjonskontrakt i medhold av

legemiddeloven § 6 sjette ledd. Det kan gis forskrifter om refusjonsvedtak som følge av anbud med hjemmel i folketrygdloven § 5-14 og legemiddeloven § 6.

## **4.2 Forslag til forskriftsendringer**

### **4.2.1 Innledning**

Ved forhåndsgodkjent refusjon i medhold av blåreseptforskriften § 2 ytes det stønad for legemidler som er oppført på refusjonslisten. Slike legemidler kan forskrives direkte av pasientens lege uten særskilt søknad, forutsatt at legemidlet er forskrevet i samsvar med vilkår og begrensninger som fremgår av refusjonslisten.

### **4.2.2 Fastsettelse av pris**

For legemidler som kan være aktuelle for opptak i offentlige refusjonsordninger, kan departementet eller den det bemyndiger innlede forhandlinger med legemidlets rettighetshaver om fastsettelse av pris, jf. legemiddelforskriften § 12-8.

## **4.3 Beslutningsgrunnlaget**

Et vedtak om forhåndsgodkjent refusjon eller individuell stønad for et legemiddel forutsetter blant annet at det er gjennomført en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. legemiddelforskriften §§ 14-3 første ledd og § 14-5 annet ledd. Praluent, Repatha og Leqvio vil alle være metodevurdert når anbudet for PCSK9-hemmere lyses ut i 2022. Helse- og omsorgsdepartementet foreslår derfor ingen endringer i forskriften på dette punktet.

Etter § 14-5 fjerde ledd skal beslutningen om forhåndsgodkjent refusjon baseres på metodevurderingen. I anbudskonkurransen vil imidlertid myndighetene kunne motta informasjon av betydning for vurderingen om legemidlets refusjon. Det foreslås at det i § 14-5 fjerde ledd inntas et nytt tredje punktum om at der det er gjennomført en anskaffelse etter anskaffelsesloven, skal beslutningen i tillegg baseres på grunnlag av gjennomført anbudskonkurranse.

## **4.4 Egenandel**

Blåreseptforskriften § 8 fjerde ledd bestemmer at det for legemidler der det er inngått refusjonskontrakt etter legemiddeloven § 6, beregnes egenandelen av apotekets utsalgspris. Som det fremkommer over vil det for piloten være aktuelt å benytte en tilbakebetalingsordning, slik det i dag praktiseres for legemidler der det er inngått refusjonskontrakter. Dette for å kunne ivareta konfidensielle priser. Det foreslås derfor å

innta tilsvarende bestemmelse for legemidler hvor det er gjennomført anskaffelse etter anskaffelsesloven slik at egenandelen også i disse tilfellene beregnes på grunnlag av apotekets utsalgspris.

## 5 Økonomiske og administrative konsekvenser

I 2020 ble det refundert legemidler etter blåreseptforskriften § 4 for om lag x mill. kroner, hvorav om lag x mill. kroner til behandling av Covid-19.

Det er per i dag ingen perorale antiviralia til behandling av Covid-19 som har markedsføringstillatelse i EU/Norge. Legemidlet Lagevrio (molnupiravir) har fått midlertidig godkjenning i Storbritannia. Kostnaden for en behandlingskur med molnupiravir er ifølge tall fra UK på om lag 700 US \$, noe som tilsvarer omtrent 6400 norske kroner.

Nye legemidler vil i tillegg kunne benyttes i kombinasjoner med hverandre og dermed gi en betydelig økning i kostnad per behandling.

Utgangspunktet for et kostnadsanslag er at leger vil vurdere x pasienter for behandling i 2022 og at det vil være indikasjon for behandling for 1300 av disse pasientene basert på følgende fordeling:

FHIs estimat for Q1-Q2 2022:

Alle pasienter innenfor forventet indikasjon (de med risikofaktorer):

En vil da få en økning i folketrygdens utgifter på x mill kroner (fra x mill. kroner i 2021 til ca x mill. kroner i 2022).

Dette anses for å være et moderat anslag, basert på at det antas å være en gruppe pasienter i dag som er i risikogruppen, og som venter på ny behandling. Uten de foreslåtte endringene vil utgiftene for folketrygden trolig bli langt høyere.

Det vil være problematisk å få på plass en teknisk løsning til iverksettelse av ny forskrift. Det vil derfor legges til rette for en midlertidig løsning frem til en fullgod teknisk løsning er på plass. Det foreslås at Helsedirektoratet gis ansvaret for slik implementering.

## 6 Utkast til forskrift

I

**Commented [HL1]:** Basere på estimer fra FHI mottatt i forbindelse med JPA-innkjøp. Ta også med tall på alle med risikofaktorer som et slags ytre estimat uavhengig av tilgang på legemidler.

**Commented [HL2]:** Ta høyde/forbehold for redusert effekt av vaksiner med omikron, samt økt effekt ved påfyllingsdose generelt.

**Commented [HL3]:** Risiko for bruk utenfor godkjent indikasjon uten tiltak i § 4.



I forskrift 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. gjøres følgende endring:

Nytt § 4, 2. kulepunkt, fjerde ledd skal lyde:

Det ytes ikke stønad etter denne paragrafen til legemidler til behandling av Covid-19 med andre legemidler en de som er anbefalt i faglige anbefalinger fra Helsedirektoratet. Det stønad til behandling av Covid-19 med slike legemidler i henhold til de faglige anbefalingene fra Helsedirektoratet.

**Commented [H4]:** Sjekkes av jurist

**Commented [H5]:** Viktig er at det ikke er tvil om hvilke anbefalinger det dreier seg om (f.eks. egen omtale fra FHI, Legemiddelverket, infeksjonsmedisinere m.m.). Også en mulighet å vise til stønad etter retningslinjer gitt av departementet (som inneholder en slik oversikt over legemidler og pasientgrupper).

SLV, 1. des 2021

## HOD Oppdrag 566 - Tilgang til covid-19 legemidler til bruk utenfor sykehus

### Introduksjon

HOD oversendte 10. november 2021 Oppdrag 566 - Medikamenter mot covid-19 til Helsedirektoratet.

Helsedirektoratet inviterte Folkehelseinstituttet (FHI) og Legemiddelverket (SLV) til møte 30. november. Som ledd i oppdrag 566 skal Helsedirektoratet blant annet gi råd om hvilke pasientgrupper som bør prioriteres for behandling med (begrensede mengder) molnupiravir.

Helsedirektoratet ba Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet utarbeide et notat med informasjon om molnupiravir, resultater fra de kliniske studiene som er gjennomført, opplysninger og betraktninger om nytte/risiko og informasjon om regulatoriske prosesser i EMA. Hensikten er å gi en oversikt over tilgjengelige data som kan danne grunnlag for Helsedirektoratets prioritering av pasientgrupper.

### Avgrensning

*Avgrensning i forhold til Legemiddelverkets mandat*

Legemiddelverket godkjenner legemidler mot covid-19 innenfor rammeverket av den europeiske legemiddelfmyndigheten (EMA). Legemiddelverket skal derfor ikke delta i diskusjoner som omhandler innkjøpsprosesser for legemidler mot covid-19 og Legemiddelverket skal heller ikke gi nasjonale råd om hvordan legemidlene skal brukes eller hvilke pasientgrupper som eventuelt skal prioriteres. Dette er Helsedirektoratets oppgave.

Når innkjøpsavtaler er avklart, kan Legemiddelverket å bistå Helsedirektoratet med informasjon om legemidlene, data fra kliniske studier, opplysninger og betraktninger om nytte/risiko og informasjon om regulatoriske prosesser i EMA.

### Oppsummering SLVs innspill til oppdraget

- SLVs innspill er basert på det vi vet per i dag om datagrunnlaget for molnupiravir, dette forventes å kunne endre seg raskt.
- Bruk av medikamentet per i dag (01.12.21) vil innebære bruk før markedsføringstillatelse i settingen av en helsekrise. EMA (CHMP) har angitt retningslinjer for bruk i denne settingen.
- Det kliniske datagrunnlaget for molnupiravir er begrenset. Vurderinger rundt nytte og risiko tar i hovedsak utgangspunkt i én pågående fase 3 studie (MOVE-OUT studien), der ikke alle analyser er klare. Det er en pågående vurdering av dataene hos EMA og FDA.

- Oppdaterte effektanalyser fra hele studiepopulasjonen (n=1433) viser begrenset effekt av molnupiravir: Interimanalysen (IA) utført på ca halvparten studiepopulasjonen viste en bedre effekt.
- Sikkerhetsprofilen fremstår akseptabel hos voksne, men molnupiravir skal ikke brukes hos gravide og ammende.
- Studiepopulasjonen er selektert (median alder 43 år, 17% > 60 år, 74% BMI > 30). Andre kjente eller ukjente risikofaktorer for å utvikle alvorlig covid-19 er i liten eller ingen grad representert i studiepopulasjonen.
- Pasientene i studien var uvaksinerte. Om molnupiravir har effekt hos personer som er vaksinerte eller tidligere har hatt infeksjon med SARS-CoV2, er foreløpig uavklart.
- Arbeidet med å definere en målpopulasjon for molnupiravir (og eventuelt andre antiviralia senere) må sees i sammenheng med andre behandlingsoalternativer som er aktuelle tidlig i sykdomsforløpet, som monoklonale antistoffer.
- Behandling av covid-19-pasienter i en klinisk hverdag forventes å være et kontinuum med glidende overganger av behandlingsansvar fra primærhelsetjeneste til sykehjem/sykehus.

## Legemiddelverkets innspill til oppdraget

### *Avgrensning i forhold til datagrunnlag*

Det er søkt om markedsføringstillatelse for Molnupiravir hos EMA (23.11.21) og utredningen av denne er pågående i komiteen for humane legemidler (CHMP) og ikke ferdig konkludert. Dette notatet vil derfor i hovedsak forholde seg til offentlig tilgjengelige data. Det understrekes at det kun kan gjøres foreløpige vurderinger basert på begrensede data. Informasjon om og vurderinger rundt andre potensielt aktuelle antiviralia er ikke inkludert i dette dokumentet.

## Lagevrio (molnupiravir):

### Regulatorisk status per 01.12.21 (EMA):

- EMA startet godkjenningsprosess (rolling review) 25.10.21
- Det er søkt om markedsføringstillatelse (MT) 23.11.21
- EMA har vurdert de foreløpige dataene, og ga 19.11. retningslinjer om bruk før markedsføringstillatelse (en såkalt Artikkel 5(3) vurdering). Disse retningslinjene er tenkt som en støtte (og for harmonisert bruk) dersom noen av medlemslandene ønsker å ta legemidlet i bruk i settingen av en helsekrise
  - Se [conditions of use](#)

### Regulatorisk status per 01.12.21 (enkelte andre legemiddelmyndigheter)

- UK ga betinget godkjenning 4.11.21
- Søkt om «emergency use authorization» (EUA) hos FDA, FDA konsulterte sin eksterne ekspert komite (Antimicrobial Drugs Advisory Committee) den 30.11.21. Ekspertmøtet var delt, 13 stemte for EUA, 10 stemte mot. **FDA har per 01.12.21 ikke konkludert rundt en eventuell nødgodkjenning.** Dokumentasjonsgrunnlaget for dette møtet er offentlig tilgjengelig:
  - <https://www.fda.gov/media/154418/download>
  - <https://www.fda.gov/media/154422/download>
  - <https://www.fda.gov/media/154419/download>

Indikasjon (i henhold til retningslinjer for bruk før MT fra EMA): *Lagevrio is indicated for the treatment of COVID-19 in adults who do not require supplemental oxygen and who are at increased risk of progressing to severe COVID-19.*

Endelig indikasjonsordlyd ved en eventuell MT forventes å være i hovedsak lik som denne, men dette avhenger av utredningen.

Virkningsmekanisme: Nukleosid analog, initierer feil i virusets arvestoff (RNA) og hemmer replikasjon.

Administrasjon: 1 tablett 2 ganger daglig i 5 dager. Gis innen 5 dager fra symptomdebut.

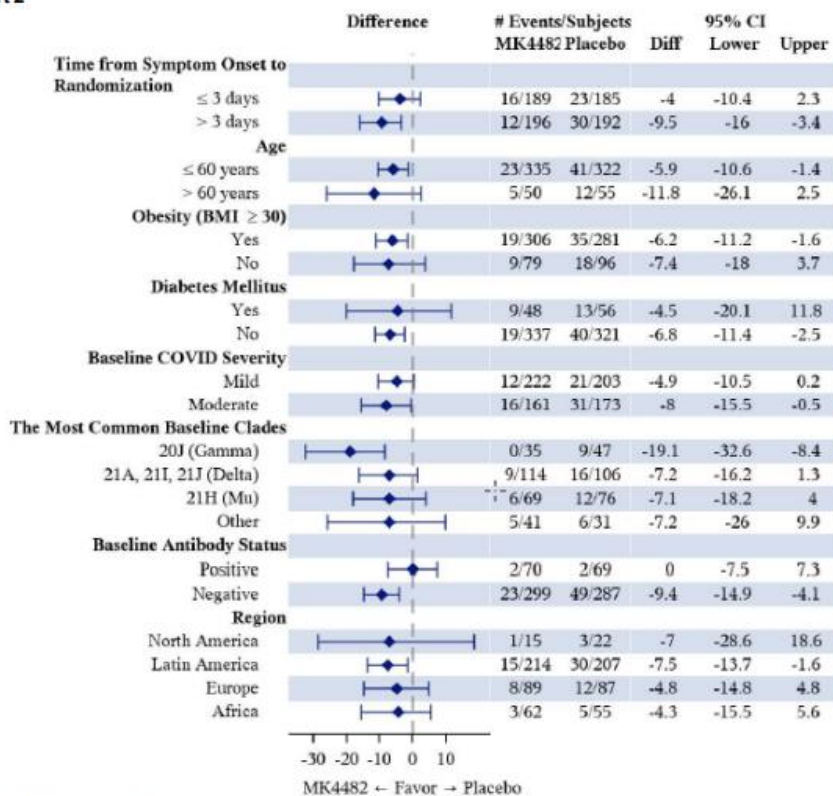
Datagrunnlag: MOVE-OUT studien; randomisert, blindet, placebokontrollert fase 3 studie som inkluderte uvaksinerte, ikke-hospitaliserte pasienter med covid-19 med minst en risikofaktor for progress til alvorlig sykdom (overvekt, alder > 60 år, diabetes mellitus, kronisk hjerte- og lungesykdom). 77 % overvektige, 14 % ≥ 60 år, 3 % ≥ 70 år, 2.2% aktiv kreftsykdom. Organtransplanterte ble ekskludert. Median alder 44 år. Data fra cirka 775 pasienter (ca halvparten av de inkluderte i fase 3). Behandling/placebo ble gitt innen 5 dager fra symptomdebut.

Primært endepunkt: Hospitalisering eller død (uansett årsak) innen 29 dager etter oppstart behandling.

Effektresultater: basert på foreløpige analyser (IA3/IA4)

- 48% relativ risikoreduksjon for hospitalisering eller død i behandlingsgruppen sammenlignet med placebo
  - 7.3 % (28/385) vs 14.1 % (53/377) i placebogruppa
  - Absolutt risikoreduksjon 6.8%
  - 8 dødsfall i placeboarm, 0 i behandlingsarm.
- NNT (numbers needed to treat)~15
- Effekten på hospitalisering og død var lik i de fleste subgrupper som i overall populasjonen:
  - Mild vs moderat sykdom ved baseline
  - Region (Nord-Amerika, Latin-Amerika, Europa; Afrika)
  - Alder (>/< 60 år, men bare 14% > 60 år, <3% 75 år)
  - Virusvarianter (definert hos 68%; Delta 36.9%)
  - Overvekt (BMI > 30)
  - Diabetes mellitus
  - Varighet av symptomer før oppstart behandling </> 3 dager
  - Seronegative (SARS-CoV-2 nucleocapsid antistoff)
- 18% var seropositive ved baseline. Hos denne subgruppen var det ingen forskjell i effekt på hospitalisering og død (2.9% i begge grupper); dvs ingen gevinst av molnupiravir.

**Figure 1. Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Subgroup, MK-4482-002 Part 2**



Source: Response to FDA 11/5/2021 information request.  
Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; COVID, coronavirus disease 2019

Figure 1 Effekt i subgrupper fra interim analysen (kilde FDA briefing dokument, <https://www.fda.gov/media/154418/download>)

#### Oppdaterte effektdata:

#### Oppdaterte data for alle inkluderte pasienter er foreløpig ikke vurdert av CHMP.

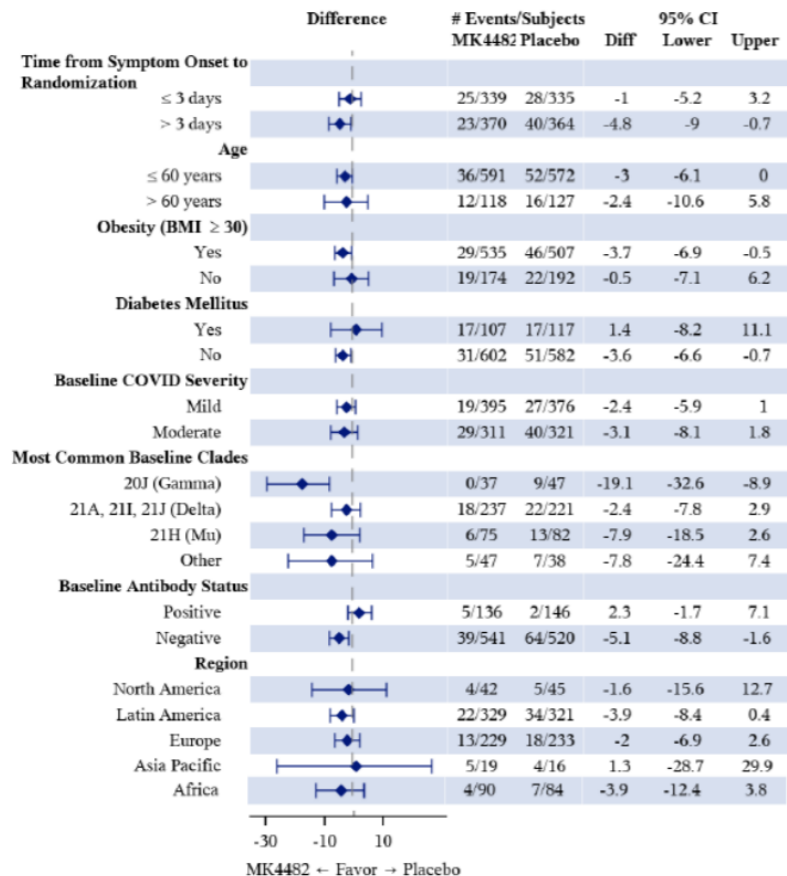
- Firma publiserte i en [pressemelding](#) 26.11. data fra alle inkluderte pasienter (N=1433) i MOVE-OUT studien. Dette er også beskrevet i FDAs briefing dokument (<https://www.fda.gov/media/154422/download>). Kort oppsummert:
  - 30% relativ risikoreduksjon for hospitalisering og død i molnupiravir-arm sammenliknet med placebo-arm
    - 9.7% (68/699) vs 6.8% (48/709)
    - Absolutt risikoreduksjon 3%
    - 9 dødsfall i placeboarm, 1 i behandlingsarm
    - NNT ~33

I denne populasjonen var baseline karakteristika balansert mellom armene, median alder var her 43 år (18 til 90); 49% var menn, 57% var hvite, 5% svarte eller afro amerikanere, 3% Asiater, and 50% Hispanic eller Latino. Førsti syv prosent startet behandling med molnupiravir eller placebo innen 3 dager etter symptomdebut. De vanligste risikofaktorene var her også overvekt (74%), alder over 60 år (17%), og diabetes (16%).

- Effekten på hospitalisering og død var lik i de fleste subgrupper som i overall populasjonen.

- Ca 19% var seropositive ved start av behandling. I denne gruppen så man ingen sikker effekt av molnupiravir.
- Ca 16% hadde diabetes mellitus ved baseline. Her så man ingen gevinst av molnupiravir, men gruppen er forholdsvis liten (224/1433).

**Incidence of Hospitalization or Death Through Day 29 by Subgroup (Protocol 002 – Full Population)**



Figur 2 Effekt i subgrupper i hele populasjonen (kilde FDA addendum til briefing dokument, <https://www.fda.gov/media/154419/download>).

FDA presenterte tabellen under på ekspertmøtet 30. November:

Det ser ut til å være inkonsistens i data, der “første halvdel” av studien viste god beskyttelse mot sykehusinnleggelse og død, mens det ikke var noen slik effekt i “andre halvdel” av studien. Det var ingen åpenbar forklaring på dette.

## P002 Efficacy Analysis

	Interim Analysis Population Enrollment Dates: 5/7/2021 – 08/5/2021		Post-Interim Analysis Population <sup>a</sup> Enrollment Dates: 8/6/2021 – 10/2/2021		Full Population Enrollment Dates: 5/7/2021 – 10/2/2021	
	MOV	PBO	MOV	PBO	MOV	PBO
Hospitalization or death by Day 29	28/385 (7.3%)	53/377 (14.1%)	20/324 (6.2%)	15/322 (4.7%)	48/709 (6.8%)	68/699 (9.7%)
Death by Day 29	0 (0%)	8/377 (2.1%)	1/324 (<1%)	1/322 (<1%)	1/709 (<1%)	9/699 (1.3%)

<sup>a</sup>The Post-Interim Analysis Population includes those participants who had not reached Day 29 by the interim analysis data cutoff date of 9/18/2021.

Abbreviations: MOV, molnupiravir; PBO placebo

### Sikkerhet:

De foreløpige resultatene fra produsenten tyder på en akseptabel sikkerhet i studert populasjon. Men tiden man har observert pasientene er kort. Det fortsatt uavklarte forhold rundt mulig gentoksisitet sett i prekliniske studier.

### Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are listed below by system organ class and frequency. Frequencies are defined as follows: Very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ).

**Table 1: Tabulated list of adverse reactions**

Frequency	Adverse Reaction
<i>Nervous system disorders</i>	
Common	dizziness, headache
<i>Gastrointestinal disorders</i>	
Common	diarrhoea, nausea
Uncommon	vomiting
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	
Uncommon	rash, urticaria

Graviditet og amming: Påvist fosterskade i dyrestudier. Ingen kliniske data på bruk av molnupiravir hos gravide eller ammende. Fra conditions of use: *“Women of childbearing potential must use effective contraception for the duration of treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.....Lagevrio is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using effective contraception.....Based on the potential for adverse reactions on the breastfeeding infant from Lagevrio, breast-feeding should be interrupted during treatment and for 4 days after the last dose of Lagevrio.”*

### Begrensninger i datagrunnlag mtp å definere relevante målgrupper:

- Samtlige studiepasienter var uvaksinerte. Vi vet ingenting om effekt hos vaksinerte.
- Majoriteten av studiepasientene (74%) hadde overvekt (BMI > 30) som risikofaktor for å utvikle alvorlig covid-19 og median alder var 43 år:
  - Det er svært få pasienter med immunsuppresjon (2.2% aktiv kreftsykdom i interim-resultatene, ingen organtransplanterte).
  - Svært få studiepasienter > 75 år (<3%)



## Statens legemiddelverk

- Andel med annen komorbiditet (kronisk nyresykdom, kronisk obstruktiv lungesykdom og alvorlig hjertesykdom) er begrenset: ~4-10%
- Effekt hos de med nøytraliserende antistoff (seropositive; tidligere gjennomgått infeksjon) ved oppstart behandling er usikker da subgruppen er forholdsvis liten (2/69 vs 2/70 placebo).
- Potensiale for resistensutvikling (ved for eksempel ikke fullført kur) er foreløpig ukjent. In vitro-studier og kliniske studier som vurderer resistens er ikke fullført. Mer data forventes fra kliniske studier og ved monitorering etter en eventuell godkjenning.

### Merknad

SLV ber om at vurderingen i sin helhet, inklusiv grafisk utforming, legges ved i det endelige svaret til HOD.



# Oppdrag fra HOD nr. 566 om tilgang til covid-19-legemidler til bruk utenfor sykehus

6. desember 2021

## Oppdragstekst

Helse- og omsorgsdepartementet viser til dialog vedrørende tilgang til legemidler for behandling av covid-19 til bruk utenfor sykehus, herunder oppdrag nr. 72 av 12. mai 2020, oppdrag 553 av 10. november 2021 og tillegg til tildelingsbrev nr. 82 av 2. november 2021.

### Bakgrunn

Legemidler for behandling av covid-19 utvikles i et høyt tempo, også legemidler for behandling av covid-19 til bruk utenfor sykehus. Legemidlene for behandling av covid-19 fra MSD (Lagevrio/molnupiravir) og Pfizer (Paxlovid/ (PF-07321332+ritonavir) har foreløpig kommet lengst i godkjenningprosessen i EU. Det pågår en prosess på europeisk plan for å gjennomføre felles anskaffelser av disse legemidlene hvor Norge har meldt inn sitt behov.

Likevel kan det være aktuelt å ta i bruk legemidlene før markedsføringstillatelse er utstedt hvor tilgang sikres gjennom nasjonale avtaler med produsenten. Regjeringen har besluttet at Norge skal inngå en avtale om innkjøp av Lagevrio/molnupiravir. Avtalen vil medføre at Norge vil motta leveranser av Lagevrio/molnupiravir før jul. Ev. nasjonal avtale med Pfizer vil vurderes fortløpende.

### Oppdrag

Helse- og omsorgsdepartementet ber Helsedirektoratet forhandle fram avtale med MSD. Avtalen skal innebære leveranser før jul 2021. Volumet skal være det samme som innmeldt behov til JPA 16. november d.å. Volumet vil ifølge MSD kunne omgjøres til JPA når den avtalen på sikt trer i kraft.

Videre ber departementet om at Helsedirektoratet foreslår innretning for plassering på markedet, legemiddelovervåking, distribusjon, rekvirering, indikasjon, bruk og utlevering fra grossist og apotek av Lagevrio/molnupiravir før og etter at det foreligger markedsføringstillatelse.

Oppdraget må ses i sammenheng med tillegg til tildelingsbrev nr. 82 av 2. november d.å.

Svar på oppdrag må også omfatte utkast til høringsnotat med konkrete forslag til endringer i blåreseptforskriften § 4 og anslag på økonomiske og administrative konsekvenser.

Oppdraget skal utføres i samarbeid med Legemiddelverket, Folkehelseinstituttet og de regionale helseforetakene.

Departementet ber om møte med Helsedirektoratet tirsdag 30. november d.å. for å avstemme forståelsen av oppdragets innhold og departementets forventninger.

**Frist for svar på oppdrag:** 6. desember 2021.

Helsedirektoratet skal i tillegg, i samarbeid med Legemiddelverket, holde departementet løpende oppdatert om status for EUs felles innkjøp av de aktuelle legemidlene, bruken av godkjenningfritaksordningen samt godkjenningprosessen i EMA.

***Kontaktpersoner for oppdraget er:***

*Katrine Edvardsen Espantaleón, 99707801*

*Eirik Bakka, 97634483*

## Folkehelseinstituttets vurdering

### Oppsummering

- Formålet med behandling med molnupiravir bør være å minske risiko for utvikling av alvorlig sykdom blant de med høyest risiko.
- Behandling bør startes så tidlig som mulig i forløpet, FHI vurderer at positiv selvtest er tilstrekkelig bekreftelse for start av behandling etter samråd med behandlingsansvarlig lege, men at bekreftende prøve med PCR (eller annen NAT) alltid bør tas.
- Grupper som FHI vurderer å ha økt risiko for alvorlig sykdomsforløp og sykehusinnleggelse er hovedsakelig uvaksinerte over 65 år og uvaksinerte personer 44-64 år med risikofaktorer. Det sees også høyere antall innleggelser for vaksinerte over 75 år, denne gruppe er imidlertid høyt prioritert for oppfriskningsdose og det er foreløpig ikke data som tilsier at personer som fått tredje dose (oppfriskningsdose) mRNA vaksine har stor risiko for alvorlig covid-19. Det bemerkes at det på det nåværende tidspunkt ikke foreligger kliniske data for bruk av molnupiravir hos vaksinerte.
- Foreløpig er det begrenset kunnskap om bruk hos immunsupprimerte, der det erfaringsmessig er høyere risiko for både resistensutvikling og immune escape hos virus.

### Vurdering

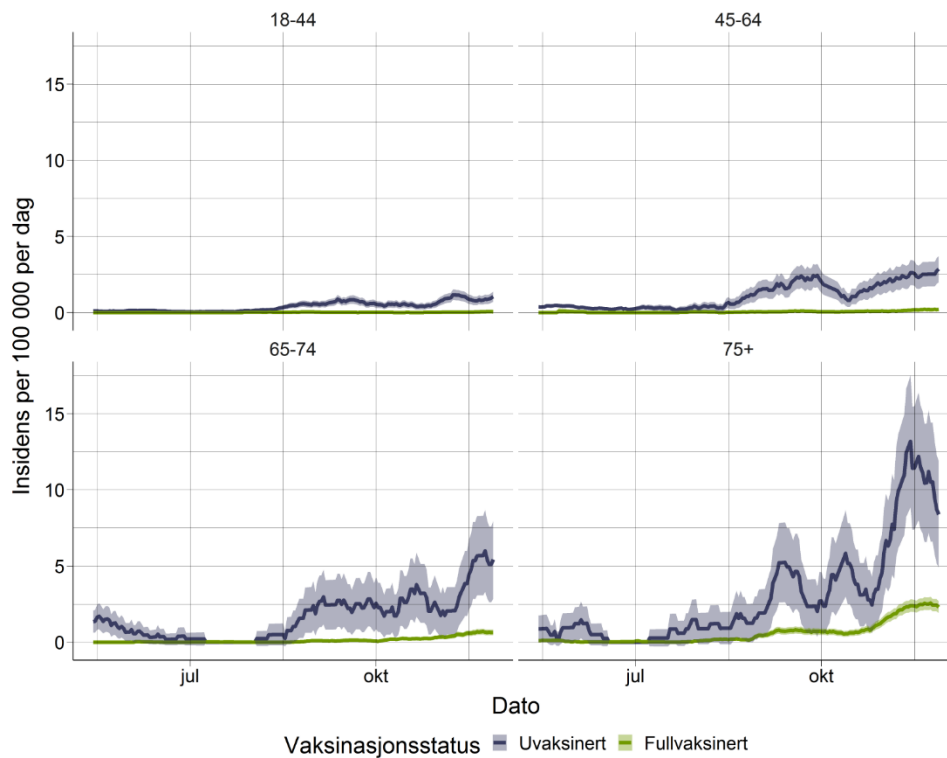
#### Molnupiravir

Formål med behandling med nye antivirale legemidler bør være å minske risiko for utvikling av alvorlig sykdom og sykehusinnleggelse med Covid-19.

Indikasjon for en slik behandling bør foreløpig vurderes til personer med mild/moderat sykdom med Covid-19, med positiv test for SARS-CoV-2.

Behandling med antivirale legemidler bør starte så tidlig som mulig i forløpet for best mulig forventet effekt av behandlingen. Behandling må altså startes før man vet om en person får et alvorlig sykdomsforløp eller ikke, og bør derfor fortrinnsvis gis til personer man vet har høy risiko for alvorlig forløp og sykehusinnleggelse. Det kan være fornuftig å gjøre en utvelgelse av pasientgrupper som kan tilbys behandling basert på data om sykehusinnleggelser, som beskrevet i FHIs ukesrapporter:

**Figur 7. Antall nye pasienter innlagt i sykehus med covid-19 som hovedårsak til innleggelsen, og andel uvaksinerte og fullvaksinerte pasienter per uke, 6. september 2021–28. november 2021. Kilde: Beredt C19 med tall fra Norsk pandemiregister, SYSVAK og MSIS.**



Grupper som FHI vurderer å ha økt risiko for alvorlig sykdomsforløp og sykehusinnleggelse (i rangert rekkefølge):

1. Uvaksinerte >65
2. Uvaksinerte 45-64 med minst en risikofaktor\*\*
3. Vaksinerte\*\*\* (med en eller to doser) >75
4. Vaksinerte\*\*\* (med en eller to doser) 65-74 med minst en risikofaktor\*\*

\* Positiv test: PCR (eller annen NAT) eller antigen hurtigtest. Selvtest er tilstrekkelig bekreftelse for start av behandling etter samråd med behandlingsansvarlig lege. Bekreftende PCR skal tas på teststasjon, men man bør kunne starte behandling før resultatet foreligger

\*\* Vurdering av risikofaktorer kan baseres på de risikofaktorene som ble brukt som inklusjonskriterier i studiene som ligger til grunn for godkjenningen, eventuelt basert på risikofaktorer definert for prioritering av vaksine, se <https://www.fhi.no/sv/vaksine/koronavaksinasjonsprogrammet/hvem-kan-fa-koronavaksine/>. Se egen vurdering for immunosupprimerte lenger ned.

\*\*\* Merk at det på det nåværende tidspunkt ikke foreligger kliniske data for bruk av molnupiravir hos vaksinerte.

For de vaksinerte gruppene er det foreløpig ikke data som tilsier at personer som fått tredje dose (oppfriskningsdose) mRNA vaksine har stor risiko for alvorlig covid-19.

For vurdering om antall personer som vil kunne være aktuelle for behandling i disse gruppene vises det til FHIs ukesrapporter der antall meldte covid-19 tilfeller er rapportert. Det kommer imidlertid

ikke frem i disse tallene hvor mange som har risikofaktorer, eller har allerede fått oppfriskningsdose av vaksine. Det bemerkes også at det allerede finnes andre tilgjengelige behandlingsalternativer for pasienter med høy risiko for alvorlig sykdomsforløp (monoklonale antistoffer).

**Tabell 8. Antall meldte covid-19 tilfeller etter aldersgrupper, 15. november – 28. november 2021. Kilde: MSIS, MSIS Laboratoriedatabasen.**

Alders- gruppe (år)	Uke 46		Uke 47	
	Antall tilfeller	Antall tilfeller per 100 000	Antall tilfeller	Antall tilfeller per 100 000
0-5	709	206,2	934	271,7
6-12	3 077	686,0	3 727	830,9
13-19	1 746	392,0	2 054	461,1
20-39	3 845	266,2	4 807	332,8
40-59	3 637	253,7	4 784	333,7
60-79	1 462	140,7	1 775	170,8
80+	226	95,6	237	100,3
<b>Totalt</b>	<b>14 702</b>	<b>272,7</b>	<b>18 318</b>	<b>339,8</b>

\*Det er i gjennomsnitt 1–2 dager forsinkelse i tiden fra prøvetaking til registrering i MSIS. Tallene mot slutten av uke 47 forventes oppjustert.

Foreløpig er det begrenset kunnskap om bruk hos immunsupprimerte, det bør vurderes å avvente med å tilby denne gruppen behandling i påvente av mer informasjon. Disse personene har også allerede behandlingsalternativer der effekt og nytteverdi er bedre dokumentert (monoklonale antistoffer). Virkningsmekanisme for molnupiravir er bl.a. via å stimulere til mutasjoner i viralt RNA, og det er usikkert hvilken betydning dette vil ha for virusevolusjon, særlig ved bruk hos immunsupprimerte der det erfaringsmessig er høyere risiko for både resistensutvikling og immune escape hos virus. Det er foreløpig lite kunnskap om genetisk barriere for molnupiravir og risiko for resistensutvikling.

## Merknad

FHI ber om at vurderingen i sin helhet, inklusiv grafisk utforming, legges ved i det endelige svaret til HOD.



Til Helsedirektoratet

4. desember 2021

## Tanker om bruk av molnupiravir i allmennmedisin

### Bakgrunn

Molnupiravir (*Lagevrio*) er en ribonukleosidanalogue som hemmer replikasjonen av SARS-CoV-2. Molnupiravir er et prodrug som metaboliseres til cytidinnukleosidanalogue N4-hydroksycytidin (NHC). NHC fosforileres i cellene til det farmakologisk aktive ribonukleosidtrifosfat (NHC-TP). NHC-TP virker ved en mekanisme kjent som viral feilkatastrofe (*viral error catastrophe/viral lethal mutagenesis*). NHC-TP-inkorporering i SARS-CoV-2-ribonukleinsyre (RNA) resulterer i en akkumulering av feil i viruset genom som fører til hemming av replikasjon.

Molnupiravir gis per oralt 800 mg 1 x 2 i 5 dager og behandling skal startes så raskt som mulig og innen fem dager etter første symptom. Molnupiravir er ett av mange anti-virale behandlingsmetoder som er eller kan bli aktuelle ved SARS-CoV-2-infeksjon og pr nå ett av de mest aktuelle for bruk i allmennmedisin.

Kunnskapen vi har om molnupiravir er fra en pågående randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet studie av ikke-innlagte, ikke-vaksinerte voksne pasienter med minst en risikofaktor assosiert med dårlig sykdomsutfall, minst ett symptom på covid-19 innen fem dager før randomisering, PCR-laboratoriebekreftet infeksjon og klassifisert som mild til moderat covid-19 (MOVE-OUT studien). Det er en pågående vurdering av dataene hos EMA og FDA, FDA har per 01.12.21 ikke konkludert rundt en eventuell nødgodkjenning.

MOVE-OUT studien viste i interimanalysen signifikant reduksjon av sykehusinnleggelser og dødsfall 29 dager etter randomisering (14,1% (53/377) av pasientene i placebogruppen ble innlagt på sykehus eller døde, sammenlignet med 7,3% (28/385) av pasientene som fikk molnupiravir). 26. november annonserte MSD ytterligere analyser fra alle påmeldte deltakere (n=1433). I denne populasjonen reduserte molnupiravir risikoen for sykehusinnleggelse eller død fra 9,7 % i placebogruppen (68/699) til 6,8 % (48/709) i molnupiravirgruppen, en absolutt risikoreduksjon på 3,0% og en relativ risikoreduksjon på 30%. Ni dødsfall ble rapportert i placebogruppen, og ett i molnupiravirgruppen. «Number needed to treat» (NNT) er oppgitt å være 33 med endepunkt sykehusinnleggelse eller død.

I studien er definisjonen av mild sykdom slik:

- respirasjonsfrekvens < 20/min
- HR < 90
- SpO2 > 93%

og moderat sykdom slik:

- respirasjonsfrekvens 20 – 30 /min
- HR 90 - 125
- SpO2 > 93% og uten funksjonell dyspnoe eller organsvikt

Indikasjon for behandling var minst en risikofaktor for alvorlig sykdom; KOLS, alder over 60 år, BMI over 30, alvorlig hjertesykdom, diabetes mellitus, aktiv kreft eller kronisk nyresykdom. I MOVE-OUT (n=1433) var 14% over 60 år, 3% over 75 år og 74% hadde BMI over 30.

Molnupiravir skal ikke brukes av gravide eller ammende og ikke til sykehusinnlagte pasienter, men pasientene anbefales å fullføre kur om de innlegges.

Molnupiravir blir også evaluert for post-eksponeringsprofylakse i MOVE-AHEAD, en global, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie.

## Bivirkninger

I MOVE-OUT studien var forekomsten av legemiddelrelaterte bivirkninger sammenlignbar (henholdsvis 12,4% og 11,1%) i molnupiravirgruppen og placebogruppen. Molnupiravir er oppgitt å være uten matinntaksbegrensninger eller doseendringer basert på nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det er ikke beskrevet problem med legemiddelinteraksjoner. Pasienter med trombocytopeni eller nøytrofili ble ekskludert fra behandlingsgruppen.

Det har vært noen spørsmål vedrørende eventuell påvirkning av hemoglobinproduksjon. Det er også stilt spørsmål ved om molnupiravir-behandling hos immunsupprimerte kan være en driver for resistensutvikling.

## VURDERINGER

### Indikasjon

Hovedformålet med oppstart av tidlig per oral antiviral behandling i allmennmedisin må være å finne de pasientene som har størst nytte av behandlingen, altså redusere sannsynlighet for alvorlig sykdom for de med høyest risiko. Dermed kan også sykehusinnleggelse unngås, slik at kapasitet bevares for andre pasientgrupper.

Ifølge CDC kan SARS-CoV-2-infeksjon utvikle seg til alvorlig covid-19 i alle aldre, men risikoen øker tydelig med økt alder. CDC anger at over 80% av covid-19 dødsfall inntreffer hos voksne over 65 år og mer enn 95% av dødsfallene inntreffer hos voksne over 45 år.

Vi mangler fortsatt mye kunnskap om molnupiravir. I MOVE-OUT studien var ca 19% seropositive for covid-19 ved start av behandling. I denne gruppen så man ingen sikker effekt av molnupiravir, men pasienter smittet med omikron-variant var selvfølgelig ikke en del av materialet.

En indikasjon kan være uvaksinerte over 65 år eller uvaksinerte mellom 44-65 år med økt risiko for alvorlig forløp av covid-19. Vi har ingen kliniske data fra bruk av molnupiravir hos vaksinerte. Med den nye omikron-varianten er det usikkerhet om vaksinasjonsstatus er riktig kriterie. Vi trenger mer kunnskap om vaksineeffekt på omikron-variant før indikasjonsbeslutning skal tas.

En annen indikasjon kan være pasienter innlagt på kort- eller langtids plass i sykehjem. Dette er en gruppe vi vet har økt risiko for sykehusinnleggelse ved smitte. Det å skulle tilby denne behandlingen kun for sykehjemspasienter som ved alvorlig forløp ville blitt innlagt på sykehus og ikke for de som ikke ville bli sykehusinnlagt, mener jeg blir en umulig klinisk vurdering å stå i med enkeltpasienter. Indikasjonen kan ikke begrenses til om det ubehandlet vil være indikasjon for sykehusinnleggelse eller ikke.

En fersk rapport fra FHI om «Covid-19: personer testet, påviste smittetilfeller og relaterte innleggelse etter utdanning og inntekt» viser at covid-19 rammer personer med lav utdanning og husholdningsinntekt hardest, selv om justering for alder, kjønn, bostedskommune og

fødeland reduserer forskjellene. Tall fra det nasjonale beredskapsregisteret “Beredt C19” ligger til grunn for rapporten. Fødeland var den faktoren som generelt hadde mest betydning for endringene mellom modellene, spesielt for gruppen uoppgitt/uten utdanning som hovedsakelig består av innvandrere.

<https://www.fhi.no/publ/2021/covid-19-personer-testet-paviste-smittetilfeller-og-relaterte-innleggelser/>

Dette er også informasjon som vi må forholde oss til og kanskje kan fødeland vurderes som en av flere indikasjoner for behandling.

I MOVE-OUT studien kan det se ut som den gruppen som hadde størst effekt av behandlingen var overvektige, men de var også overrepresentert og andelen eldre var svært lav til sammenligning. Det er fortsatt behov for mer kunnskap før konklusjon om indikasjon.

Det må avklares om positiv hurtigtest er grunnlag godt nok for oppstart med behandling av molnupiravir. Det er i dag mange ulike typer hurtigtester med varierende kvalitet. En del av hurtigtestene som kjøpes vet vi lite om. Jeg mener det i det minste må være et krav til at hurtigtestsvar som ligger til grunn for behandlingsstart skal være godkjent hurtigtest fra Helsedirektoratet. Det bør igjen startes et arbeid i samarbeid med Noklus for å øke kunnskapen om sensitivitet og spesifisitet for de ulike hurtigtestene. I noen deler av landet vil det å vente på PCR-svar medføre at behandling ikke er aktuelt, jeg støtter derfor at «godkjente» hurtigtester kan ligge til grunn for behandlingsstart. Det er viktig at alle har samme tilbud om behandling om det innføres, uavhengig av hvor de bor.

Det er også en forutsetning før bruk i allmennmedisin at medikamentet dekkes fullt ut økonomisk av det offentlige, slik at vi bidrar ytterligere til sosial ulikhet i helse.

### **Faglige anbefalinger**

Molnupiravir bør ikke tilbys som et behandlingsalternativ for det foreligger tydelige faglige anbefalinger om indikasjon og bruk. Det kan ikke overlates til hver enkelt allmennlege å vurdere dette.

### **Behov for informasjon og opplæring**

Bruk av medikamentet per i dag vil innebære bruk før markedsføringstillatelse, det stiller ekstra krav til informasjon til pasienter som velger denne behandlingen. Det må utarbeides tydelig, forståelig skriftlig informasjonsmateriell til pasienter og deres pårørende.

Allmennleger som skal vurdere behandling med molnupiravir må få tydelig og tilstrekkelig informasjon om medikamentet, indikasjon, kontraindikasjoner, kontrollregime i behandlingsperioden samt tilgang på faglig støtte fra spesialisthelsetjenesten eller Helsedirektoratet. Det kan være et alternativ å opprette en «informasjonstelefon» for allmennleger hvor enkeltpasienter i starten kan diskuteres. FHI har hatt svært god telefonveiledning til kommuneoverleger gjennom pandemien. Antagelig vil denne behandlingen også være så ukjent for spesialisthelsetjenesten at veiledningen i starten bør være sentralisert. Allmennleger tilegner seg raskt ny kunnskap og med økt erfaring vil behovet for faglig støtte raskt avta.



Når det er aktuelt å starte denne behandlingen bør allmennleger tilbys opplæring med webinar o.l arrangert av Helsedirektoratet. Vi i «Innsatsgruppen allmennleger covid-19» samarbeider selvfølgelig gjerne om å tilgjengeliggjøre informasjon om/når dette blir aktuelt.

Fastlegeordningen er som kjent hardt presset og en så usikker ny type behandling vil ta mye ressurser. Denne ressursbruken må vurderes opp mot andre oppgaver fastlegene må utføre. Ved en eventuell innføring må vi ta hensyn til dette og gjøre det vi kan for at det skal oppleves mest mulig tydelig, selv om det selvfølgelig alltid vil være ubesvarte spørsmål og usikkerhet.

Vi må ha mest mulig faglig enighet før innføring. En situasjon hvor ulike fagmiljø uttaler seg kritisk til behandling samtidig som allmennleger skal vurdere behandlingen for enkeltpasienter vil være svært uheldig, også for pasientene. Vi må lære av erfaringene fra godkjenning av Janssen-vaksinen hvor et samlet fagmiljø frarådet bruk og myndighetene overlot til pasientene å stille indikasjon. Det må ikke bli slik at beslutning om behandling overlates til pasientene.

Det vil komme mer detaljert informasjon etter hvert fra hele studiepopulasjonen, inkludert mer detaljer om fordeling av pasientkarakteristika, risikofaktorer og subgruppe analyser. Det vil også bli gjennomført studier på «real-world» pasienter, og data vil hentes inn etter hvert som legemidlet tas i bruk rundt omkring i verden. De fleste andre europeiske land står i samme type vurderinger nå, jeg har kontaktet Dansk Selskap for Allmennmedisin (DSAM) og de opplyser at det foreløpig ikke er konkludert med bruk eller evt indikasjon i Danmark. Vi må ha tid til å vurdere mer informasjon som vil komme i løpet av kort tid før innføring i Norge.

## Konklusjon

Vi trenger mer kunnskap og informasjon før behandling med molnupiravir eventuelt kan startes i allmennmedisin. **Den kan ikke innføres pr nå.**

Med vennlig hilsen

Marte Kvittum Tangen  
leder