



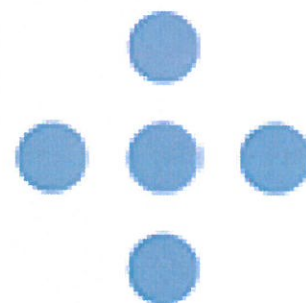
Beslutningsforum for nye metoder

Innkalling og saksdokumenter

Dato: 23. januar 2017

Kl.: 12.00 - 13.30

Sted: Helse Sør-Øst RHF's lokaler i Oslo, Grev Wedels plass
- møterom Peer Gynt



Adm. direktører i de Regionale helseforetakene
Øistein Myhre Winje, observatør fra de Regionale brukerutvalg
Bjørn Guldvog, helsedirektør - observatør
Olav V. Slåttebrekk, ass. helsedirektør - vararepresentant til helsedirektør

Kopi:
Fagdirektører i de Regionale helseforetakene
Hanne Husom Haukland, med. rådgiver
Anne May Knudsen, rådgiver
Kristin Svanquist, Statens Legemiddelverk

Deres ref.:

Vår ref.:
2014/182-210/012

Saksbehandler/dir.tlf.:
Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:
Bodø, 16.1.2017

Møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 23. januar 2017 – innkalling

Herved innkalles til møte i Beslutningsforum for nye metoder

**mandag, den 23. januar 2017 – fra kl. 12.00
i Helse Sør-Øst RHF's lokaler i Oslo, Grev Wedels plass - møterom Peer Gynt.**

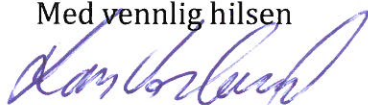
Vedlagt følger saksdokumenter til dette møtet.

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14, fordi disse er å anse som organinterne dokumenter fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentene offentlige.

Eventuelle forfall bes meldt til AD-møtesekretariatet, stabsdirektør Karin Paulke på tlf. 906 88 713.

Vel møtt.

Med vennlig hilsen



Lars Vorland
adm. direktør

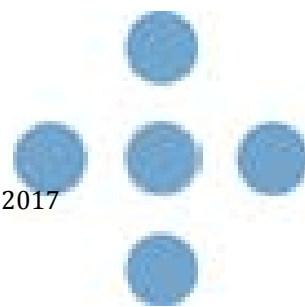
Vedlegg

Møtedato: 23. januar 2017

Arkivnr.:
2014/182-213/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/dato:
Bodø, 16.1.2017



Sak 1-2017

Godkjenning av innkalling og saksliste

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende saksliste for møte, den 23. januar 2017:

Sak 1-2017	Godkjenning av innkalling og saksliste	Side	1
Sak 2-2017	Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 12. desember 2016	Side	2
Sak 3-2017	Osimertinib (Tagrisso®) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Side	10
Sak 4-2017	Ofatumumab (Arzerra®) til førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi	Side	30
Sak 5-2017	Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1	Side	37
Sak 6-2017	Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) til behandling av kronisk hepatitt C	Side	41
Sak 7-2017	Beslutningsforum for nye metoder - årsoppsummering 2016	Side	45
Sak 8-2017	Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B - oversikt <i>Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.</i>	Side	52
Sak 9-2017	Meld. St. 34 (2015–2016): <i>Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering</i> , oppfølging, jf. sak 37-2016 Eventuelt, sak A - presentasjon	Side	58
Sak 10-2017	Eventuelt	Side	59

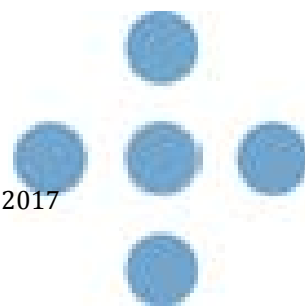
Bodø, den 16. januar 2017

Lars Vorland
adm. direktør

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:
2014/182-214/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 16.1.2017



Sak 2-2017

Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 12. desember 2016

Vedlagt oversendes protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 12. desember 2016 til godkjenning.

Forslag til beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 12. desember 2016 godkjennes.

Bodø, den 16. januar 2017

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder,
den 12. desember 2016



Protokoll - godkjent

Deres ref.:

Vår ref.:

2014/182-206/012

Saksbehandler/dir.tlf.:

Karin Paulke, 906 88 713

Sted/dato:

Oslo, 23.1.2017

Møtetype:	Beslutningsforum for nye metoder
Møtedato:	12. desember 2016 – kl. 09.30
Møtested:	Radisson Blu Airport Hotel, Oslo/Gardermoen

Tilstede

Navn:	
Lars Vorland	adm. direktør, Helse Nord RHF
Cathrine M. Lofthus	adm. direktør, Helse Sør-Øst RHF
Herlof Nilssen	adm. direktør, Helse Vest RHF
Stig Slørdahl	adm. direktør, Helse Midt-Norge RHF
Øistein Myhre Winje	observatør fra de Regionale brukerutvalgene
Olav V. Slåttebrekk	ass. helsedirektør - vararepresentant for helsedirektør
Karin Paulke	stabsdirektør, Helse Nord RHF (sekretariat)
Geir Tollåli	fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem	fagdirektør, Helse Vest RHF
Henrik A. Sandbu	kst. fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF
Alice Beathe Andersgaard	fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Geir Bøhler	kst. fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Anne May Knudsen	rådgiver, Helse Nord RHF
Hanne Husom Haukland	med. rådgiver, Helse Nord RHF
Ingrid Dirdal	seniorrådgiver, Helse Vest RHF
Kristian Onarheim	seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF
Kristin Svanquist	Statens Legemiddelverk

Forfall

Navn:	
Bjørn Guldvog	helsedirektør - observatør

Sak 73-2016 Godkjenning av innkalling og saksliste

- Sak 73-2016 Godkjenning av innkalling og saksliste
- Sak 74-2016 Godkjenning av protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. november 2016
- Sak 75-2016 Eftrenonacog alfa (Alprolix®) til behandling av hemofili B
- Sak 76-2016 Nonacog gamma (Rixubis®) til behandling av hemofili B
- Sak 77-2016 Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) til behandling av hemofili B
- Sak 78-2016 Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C
- Sak 79-2016 Octotog alfa (Kovaltry®) til behandling av hemofili A
- Sak 80-2016 Eplclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2
Saksdokumentene var ettersendt.
- Sak 81-2016 Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)
Saksdokumentene var ettersendt.
- Sak 82-2016 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B - oversikt
Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 23, 1. ledd.
- Sak 83-2016 Eventuelt
- Sak 84-2016 Referatsaker
1. E-post med vedlegg av 8. desember 2016 fra MSD Norge AS ad. Kommentar til Beslutningsforums behandling av Opdivo 12. desember 2016, jf. sak 81-2016
*Saken er etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt saksliste.
Kopi av e-post med vedlegg var lagt frem ved møtestart.*
 2. E-post med vedlegg av 11. desember 2016 fra Marta Abelsen ad. Til beslutningsforum
*Saken er etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt saksliste.
Adm. direktør Lars Vorland redegjorde for e-posten og vedlegget under behandling av sak 81-2016.*

Beslutning:

Innkallingen og sakslisten godkjennes med de endringer som kom frem under behandling av saken.

**Sak 74-2016 Godkjenning av protokoll fra møte i
Beslutningsforum for nye metoder,
den 14. november 2016**

Beslutning:

Protokoll fra møte i Beslutningsforum for nye metoder, den 14. november 2016 godkjennes.

**Sak 75-2016 Eftrenonacog alfa (Alprolix®) til behandling av
hemofili B**

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Eftrenonacog alfa (Alprolix®)* til behandling av hemofili B kan inngå i kommende LIS-anbud for faktor IX-konsentrater.
2. Resultatet fra LIS-anbudet skal legges frem for Beslutningsforum for nye metoder for beslutning om ev. innføring.

**Sak 76-2016 Nonacog gamma (Rixubis®) til behandling av
hemofili B**

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Nonacog gamma (Rixubis®)* kan inngå i kommende LIS-anbud for faktor IX-konsentrater.
2. Resultatet fra LIS-anbudet skal legges frem for Beslutningsforum for nye metoder for beslutning om ev. innføring.

Sak 77-2016 Albutrepenonacog alfa (Idelvion®) til behandling av hemofili B

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Albutrepenonacog alfa (Idelvion®)* kan inngå i kommende LIS-anbud for faktor IX-konsentrater.
2. Resultatet fra LIS-anbudet skal legges frem for Beslutningsforum for nye metoder for beslutning om ev. innføring..

Sak 78-2016 Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®)* kan inngå i kommende LIS-anbud for legemidler til behandling av pasienter som har sykdommen Hepatitt C, genotype 1 og 4 (uten cirrhose og med kompensert cirrhose) på like vilkår som øvrige direktevirkende antivirale legemidler.
2. Resultatet fra LIS-anbudet skal legges frem for Beslutningsforum for nye metoder for beslutning om ev. innføring.

Sak 79-2016 Octotog alfa (Kovaltry®) til behandling av hemofili A

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Octotog alfa (Kovaltry®)* kan inngå i kommende LIS-anbud for faktor VIII-konsentrater.
2. Resultatet fra LIS-anbudet skal legges frem for Beslutningsforum for nye metoder for beslutning om ev. innføring.

Sak 80-2016 Epclusa (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 2

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Beslutning om innføring eller ikke innføring av *Epclusa*® (*sofosbuvir/velpatasvir*) til behandlingen av kronisk hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år (med cirrhose) utsettes, inntil det foreligger en metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C.

Sak 81-2016 Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Beslutning:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Nivolumab (Opdivo*®) kan innføres til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.
2. Det forutsettes at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for legemidler til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft.
3. Det forutsettes at PD-L1-hemmeren med laveste pris skal brukes til behandling av den aktuelle pasientgruppen. Prisen må være lik eller lavere enn dagens pris for Pembrolizumab (Keytruda®).

Sak 82-2016 Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B - oversikt

Beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder tas til orientering.

Sak 83-2016 Eventuelt

Ingen saker ble fremmet.

Sak 84-2016 Referatsaker

Det ble referert fra følgende sak:

1. E-post med vedlegg av 8. desember 2016 fra MSD Norge AS ad. Kommentar til Beslutningsforums behandling av Opdivo 12. desember 2016, jf. sak 81-2016
*Saken er etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt sakliste.
Kopi av e-post med vedlegg var lagt frem ved møtestart.*
2. E-post med vedlegg av 11. desember 2016 fra Marta Abelsen ad. Til beslutningsforum
*Saken er etteranmeldt og kommer i tillegg til tidligere utsendt sakliste.
Adm. direktør Lars Vorland redegjorde for e-posten og vedlegget under behandling av sak 81-2016.*

Beslutning:

Framlagte saker tas til orientering.

Oslo, den 23. januar 2017

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

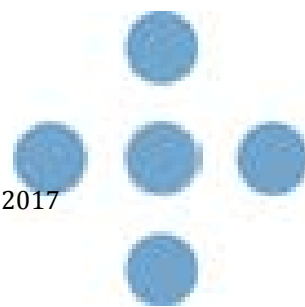
Herlof Nilssen
Helse Vest RHF

Stig Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 17.1.2017



Sak 3-2017

Osimertinib (Tagrisso®) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M- mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Osimertinib (Tagrisso®) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Osimertinib (Tagrisso®)* innføres ikke til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

2. Kostnadene er for høye, og på grunn av manglende overlevelsedata er det svært stor usikkerhet knyttet til relativ effekt av osimertinib sammenlignet med dagens behandlingstilbud.
3. Saken kan vurderes på nytt, når det foreligger tilstrekkelig modne overlevelsedata fra AURA3.

Bodø, den 17. januar 2017

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: *Sak til Beslutningsforum ad. Osimertinib (Tagrisso®) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktorreseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 17.10.17

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 23.01.2017 - Osimertinib (Tagrisso®) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Anbefaling:

1. Fagdirektørene anbefaler at Osimertinib (Tagrisso®) ikke innføres til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).
2. Kostnadene er for høye, og på grunn av manglende overlevelsesdata er det svært stor usikkerhet knyttet til relativ effekt av osimertinib sammenlignet med dagens behandlingstilbud.
3. Saken kan vurderes på nytt når det foreligger tilstrekkelig modne overlevelsesdata fra AURA3.
4. Dersom det tilkommer andre nye opplysninger (herunder forhold knyttet til pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte den 24.08.2016 en hurtig metodevurdering av Osimertinib (Tagrisso®) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Forslagsstiller var leverandøren AstraZeneca AS. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av legemiddelfirmaet.

Saksbehandlingstiden for rapporten har vært 254 dager hvorav 75 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra AstraZeneca AS. I tillegg kommer 60 dager klokkestopp i forbindelse med overføring av finansieringsansvaret til spesialisthelsetjenesten.

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge. Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2013 ble det registrert 2856 nye tilfeller, og samme år døde 2162 pasienter av denne sykdommen. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og småcellet lungekreft. Det er videre flere undergrupper av ikke-småcellet lungekreft, de navngis ut fra celletypen. De vanligste er plateepitelkarsinom,

adenokarsinom og storcellet karsinom. Med utgangspunkt i tentative anslag på prognosetap kan denne aktuelle sykdommen klassifiseres som en meget alvorlig sykdom, med et absolutt prognosetap på 14 QALY, et relativt prognosetap på ca. 90 %.

Osimertinib (Tagrisso®) er et legemiddel til behandling av epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten ved behandling av NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 60 pasienter er aktuelle for behandling med Osimertinib (Tagrisso®) hvert år i Norge. Osimertinib (Tagrisso®) tas som tabletter.

Vinorelbin er godkjent til behandling av ikke-småcellet lungekreft sammen med cisplatin. Karboplatin er ikke indisert til behandling av ikke-småcellet lungekreft. Kombinasjonen mellom karboplatin og vinorelbin anbefales i de norske retningslinjene. På bakgrunn av retningslinjene mener SLV at relevant komparator for denne metodevurderingen er karboplatin og vinorelbin (platinadublett). Denne behandlingen gis intravenøst hver tredje uke.

Effektdokumentasjonen baseres på to enkeltarms fase II studie, AURA2 og AURAext som ikke har oppnådd modne endepunkt. Begge studiene var svært like og resultatene ble analysert sammen.

SLV har vurdert fordelingen i pasientpopulasjonen. Det er flere asiater i sammenligningsarmene enn i norsk klinisk praksis. Dette medfører at man ikke nødvendigvis kan anta lik effekt hos asiatiske og ikke-asiatiske pasienter. SLV mener denne fordelingen i pasientpopulasjonen er en svakhet i analysen, men har vurdert at uttrekk og analyser basert på de få relevante pasientene ikke er hensiktsmessig i denne omgang. Data fra AURA3 styrker antakelsen om at det er en effektforskjell mellom asiater og europeere og at effekten derfor trolig er noe overestimert.

Den samlede progresjonsfrie overlevelsen var 11 måneder (median). SLV mener at effekten på endepunktene objektiv responsrate og progresjonsfri overlevelse er tilstrekkelig godt dokumentert, men det foreligger ikke dokumentert effekt på totaloverlevelse. Det er ikke mulig å beregne median totaloverlevelse, siden kun 24 % av pasientene var døde ved siste analyse. Effektdokumentasjon er basert på enkeltarms, fase II studier og er foreløpig svært umodne. Dette medfører at antagelsene som inngår i modellen er basert på umodne data. Innsendt effektdokumentasjon er som nevnt ikke egnet for å vurdere relativ effekt av totaloverlevelse, derfor har SLV basert seg på data for progresjonsfri overlevelse for å vurdere om osimertinib er kostnadseffektiv sammenlignet med dagens tilbud med platinadubletter. Effektdokumentasjon fra en fase III studie (AURA3) ble publisert i desember 2016. I denne studien ble osimertinib sammenlignet direkte med platinadublett. Artikkelen peker på funnene som viser at osimertinib er signifikant bedre enn platinadubletten. SLV har i sin rapport hatt kjennskap til disse funnene, og tatt høyde for denne tendensen selv om de ble publisert i etterkant av rapporten. I følge SLV finner man i AURA3 at median progresjonsfri overlevelse er noe lavere for begge behandlingsarmer, men forskjellen går

samme vei for begge behandlingsarmene, slik at den relative effektforskjellen blir omtrent som i den indirekte sammenligningen (effekt som det her i anbefalingen er vist til tidligere). Det er foreløpig ikke rapportert overlevelsesdata fra AURA3.

SLV har vurdert om kostnadene ved bruk av osimertinib (Tagrisso®) står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I hovedanalysen er merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) for osimertinib (Tagrisso®) til andrelinjebehandling av EFGR T790M mutasjonspositiv NSCLC, sammenlignet med platinabasert kjemoterapi og beregnet til [REDACTED]¹ NOK med ny legemiddelpris. Merkostnad per vunnet leveår er da [REDACTED]² NOK.

Effekttestimatene som inngår for å anslå kostnadseffektiviteten er som nevnt basert på umodne data fra enkeltarmstudier hvilket øker andelen og usikkerheten i en rekke antagelser som er lagt til grunn. AURA3 studiet vil kunne føre til et betraktelig bedre beslutningsgrunnlag³. På bakgrunn av alvorlighetsberegninger, men uten å ta hensyn til de store usikkerhetene i resultatene, mener SLV at merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår tilsier at osimertinib (Tagrisso®) ikke er en kostnadseffektiv behandling. Leverandøren hevder i kommentar til rapporten at SLV har lagt til grunn i overkant konservative antagelser i sine estimater. De mener at man bør akseptere en viss total overlevelsesgevinst fra den indirekte sammenligningen, og at i SLVs beregning risikerer man å få en dårligere kostnadseffektivitet.

Dersom legemiddelet innføres, vil det ha en årlig budsjettkonsekvens på ca. [REDACTED] NOK⁴ inkl. mva. med dagens pris.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekkliste som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

¹ Maks. AUP: [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

² Maks. AUP [REDACTED] NOK per vunnet leveår.

³ Per 03.01.17 er noen funn fra AURA3 publisert, jf. vedlegg 3

⁴ Maks. AUP: ca. [REDACTED] NOK

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	SLV mener at effekten på endepunktene objektiv responsrate og progresjonsfri overlevelse er tilstrekkelig godt dokumentert, men det foreligger ikke dokumentert effekt på totaloverlevelse.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	I studien deltar flere asiater enn det er i den norske populasjonen. Effekten er trolig noe overestimert for norske forhold.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Ja.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Nei. Dersom legemiddelet innføres vil det ha en årlig budsjettkonsekvens på ca. [REDACTED] NOK inkl. mva.
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Nei. Basert på beregning av alvorlighetsgrad og merkostnad per vunnet QALY sammenliknet med komparator, har SLV grunnlag for å konkludere med at osimertinib (Tagrisso®) ikke er en kostnadseffektiv behandling for T790 mutasjonspositiv NSCLC sammenliknet med platinabasert kjemoterapi.

	Metode	Kommentar
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	Leverandør har i vedlegg til rapporten kommentert rapporten, og det er nå publisert data fra AURA3.

Vedlegg og linker:

1. Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Tagrisso \(Osimertinib\) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor \(EGFR\) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft \(NSCLC\)](#)
2. Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF
3. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer N Engl J Med 2016 - Mass Medical Soc.

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Alice Beathe Andersgaard
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 13. desember 2016

Sak til beslutning – Tagrisso (Osimertinib) til andrelinjehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert november 2016 med tittel «Tagrisso (Osimertinib) til andrelinjehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 24. august 2015. Utgangspunktet for oppdraget var et forslag.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten til gjennomgang. Alle medlemmene har klarert den 12. desember 2016 at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Med vennlig hilsen,

Sara Skillhagen Thormodsen

Sekretariat
Nye metoder
E-mail: Nyemetoder@helsedir.no Tlf: + 47 482 46 886

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

ORIGINAL ARTICLE

Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer

T.S. Mok, Y.-L. Wu, M.-J. Ahn, M.C. Garassino, H.R. Kim, S.S. Ramalingam, F.A. Shepherd, Y. He, H. Akamatsu, W.S.M.E. Theelen, C.K. Lee, M. Sebastian, A. Templeton, H. Mann, M. Marotti, S. Ghiorghiu, and V.A. Papadimitrakopoulou, for the AURA3 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Osimertinib is an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) that is selective for both EGFR-TKI sensitizing and T790M resistance mutations in patients with non–small-cell lung cancer. The efficacy of osimertinib as compared with platinum-based therapy plus pemetrexed in such patients is unknown.

METHODS

In this randomized, international, open-label, phase 3 trial, we assigned 419 patients with T790M-positive advanced non–small-cell lung cancer, who had disease progression after first-line EGFR-TKI therapy, in a 2:1 ratio to receive either oral osimertinib (at a dose of 80 mg once daily) or intravenous pemetrexed (500 mg per square meter of body-surface area) plus either carboplatin (target area under the curve, 5 [AUC5]) or cisplatin (75 mg per square meter) every 3 weeks for up to six cycles; maintenance pemetrexed was allowed. In all the patients, disease had progressed during receipt of first-line EGFR-TKI therapy. The primary end point was investigator-assessed progression-free survival.

RESULTS

The median duration of progression-free survival was significantly longer with osimertinib than with platinum therapy plus pemetrexed (10.1 months vs. 4.4 months; hazard ratio; 0.30; 95% confidence interval [CI], 0.23 to 0.41; $P < 0.001$). The objective response rate was significantly better with osimertinib (71%; 95% CI, 65 to 76) than with platinum therapy plus pemetrexed (31%; 95% CI, 24 to 40) (odds ratio for objective response, 5.39; 95% CI, 3.47 to 8.48; $P < 0.001$). Among 144 patients with metastases to the central nervous system (CNS), the median duration of progression-free survival was longer among patients receiving osimertinib than among those receiving platinum therapy plus pemetrexed (8.5 months vs. 4.2 months; hazard ratio, 0.32; 95% CI, 0.21 to 0.49). The proportion of patients with adverse events of grade 3 or higher was lower with osimertinib (23%) than with platinum therapy plus pemetrexed (47%).

CONCLUSIONS

Osimertinib had significantly greater efficacy than platinum therapy plus pemetrexed in patients with T790M-positive advanced non–small-cell lung cancer (including those with CNS metastases) in whom disease had progressed during first-line EGFR-TKI therapy. (Funded by AstraZeneca; AURA3 ClinicalTrials.gov number, NCT02151981.)

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Mok at the Department of Clinical Oncology, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China, or at tony@clo.cuhk.edu.hk.

*A complete list of the AURA3 Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Mok and Wu contributed equally to this article.

This article was published on December 6, 2016, at NEJM.org.

DOI: [10.1056/NEJMoa1612674](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612674)

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

AMONG PATIENTS WITH ADVANCED NON–small-cell lung cancer with a mutant epidermal growth factor receptor (EGFR), EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the standard first-line therapy.^{1–4} Despite high tumor response rates with first-line EGFR-TKIs, disease progresses in a majority of patients after 9 to 13 months of treatment.^{5–12} At the time of progression, about 60% of patients (regardless of race or ethnic background) are found to have a p.Thr790Met point mutation (T790M) in the gene encoding EGFR.^{13–16} The presence of the T790M variant reduces binding of first-generation or second-generation EGFR-TKIs to the ATP-binding pocket of EGFR, thereby reducing EGFR-TKI–mediated inhibition of downstream signaling and potentially leading to disease progression.^{17–19}

Osimertinib is an oral, irreversible EGFR-TKI that is selective for both EGFR and T790M resistance mutations with activity in the central nervous system (CNS).^{19–21} In the phase 1 component of AURA, a phase 1/2 trial (ClinicalTrials.gov number, NCT01802632), the objective response rate for osimertinib in patients with T790M-positive non–small-cell lung cancer was 61%; the median duration of progression-free survival was 9.6 months.²² These findings were confirmed in a pooled analysis of two subsequent phase 2 studies of osimertinib (at a dose of 80 mg once daily) in 411 patients with T790M-positive non–small-cell lung cancer, in which the response rate was 66% on blinded independent central review and the median duration of progression-free survival was 11.0 months.²³ On the basis of these results, the Food and Drug Administration approved osimertinib under the Breakthrough Therapy Designation Program.²⁴ A confirmatory, randomized, open-label, international, phase 3 trial (AURA3) was conducted to show the superiority of osimertinib over platinum therapy plus pemetrexed (followed by optional pemetrexed maintenance) as standard of care for patients with centrally confirmed T790M-positive advanced non–small-cell lung cancer after first-line EGFR-TKI therapy. Here, we report the results from AURA3.

METHODS

TRIAL PATIENTS

Eligible patients who were screened at 126 trial centers from August 2014 through September 2015 had histologic or cytologic evidence of locally

advanced or metastatic non–small-cell lung cancer and of disease progression after first-line EGFR-TKI therapy. The documented presence of an EGFR mutation and central confirmation of the T790M variant on the cobas EGFR Mutation Test (Roche Molecular Systems) after first-line EGFR-TKI treatment was required. All patients were required to provide a blood sample at screening to test for T790M in plasma circulating tumor DNA (ctDNA) on the cobas EGFR Mutation Test, version 2. Patients with stable, asymptomatic CNS metastases that had not been treated with glucocorticoids for at least 4 weeks before the first dose of a trial drug were eligible for inclusion. Complete eligibility criteria are provided in the trial protocol, available with the full text of this article at NEJM.org.

TRIAL DESIGN AND TREATMENT

Patients were stratified according to Asian or non-Asian race and were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive oral osimertinib (at a dose of 80 mg once daily) or intravenous pemetrexed (500 mg per square meter of body-surface area) plus either carboplatin (target area under the curve 5 [AUC5]) or cisplatin (75 mg per square meter) every 3 weeks for up to six cycles. Patients without disease progression after four cycles of platinum therapy plus pemetrexed (platinum–pemetrexed group) could continue maintenance pemetrexed according to the approved label.

Treatment continued until disease progression, the development of unacceptable side effects, or a request by either the patient or the physician to discontinue treatment. Patients could receive the trial treatment beyond the point of disease progression (as defined according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST], version 1.1) as long as they were receiving clinical benefit, as judged by the investigator.

According to an amendment to the protocol on December 22, 2014, patients who had been assigned to receive platinum–pemetrexed could cross over to the osimertinib group after objective disease progression, according to investigator assessment and as confirmed by blinded independent central review. All the patients provided written informed consent before screening.

TRIAL END POINTS

The primary efficacy end point was the duration of progression-free survival as determined by

investigator assessments, according to RECIST, version 1.1. A sensitivity analysis of progression-free survival by blinded independent central review was conducted. Secondary objectives included the response rate according to investigator assessment, response duration, disease control rate, tumor shrinkage, overall survival, patient-reported outcomes, and safety and side-effect profiles. Predefined subgroup analyses included the duration of progression-free survival and response rate among patients for whom *EGFR* T790M status was determined by means of a plasma ctDNA test and among those with CNS metastases.

ASSESSMENTS

We performed baseline tumor assessments within 28 days after the initiation of the randomized treatment, with subsequent assessments performed every 6 weeks until objective disease progression. Brain imaging was required only in patients with known or suspected CNS metastases. Assessments for survival were performed every 6 weeks after objective disease progression or withdrawal from treatment. The duration of progression-free survival was defined as the time from randomization until the date of objective disease progression or death in the absence of progression, regardless of whether the patient had withdrawn from randomized therapy or received another anticancer therapy before progression. (Details regarding secondary efficacy end points are provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.)

We assessed adverse events using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), version 4.0 (see the Supplementary Appendix for further details). Adverse events that were deemed by the investigators to be possibly related to a trial regimen are described in Table S6 in the Supplementary Appendix. We assessed patient-reported outcomes using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire—Core 30 items (EORTC QLQ-C30) and EORTC QLQ—Lung Cancer 13 items. (Additional details are provided in the Supplementary Methods section in the Supplementary Appendix.)

TRIAL OVERSIGHT

The trial was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, Good Clinical Practice guidelines (as defined by the International Conference on Harmonisation), ap-

plicable regulatory requirements, and the policy on bioethics and human biologic samples of the trial sponsor, AstraZeneca. The trial was designed by the principal investigators and the sponsor. The sponsor was responsible for the collection and analysis of the data and had a role in data interpretation. The authors vouch for the completeness and accuracy of the data and the data analyses and adherence to the protocol. This report was written by the first author, with medical-writing support funded by the sponsor, and was reviewed and approved for submission for publication by all the coauthors and the sponsor. The first author had full access to the data and had final responsibility for the decision to submit the manuscript for publication. The statistical analysis plan is available at NEJM.org.

STATISTICAL ANALYSIS

All the patients who underwent randomization were included in the intention-to-treat population, which was used for all efficacy analyses. The safety analysis included all the patients in the intention-to-treat population who had received at least one dose of a trial drug and for whom data were available after the administration of the drug.

We used the log-rank test stratified according to Asian or non-Asian race to compare the duration of progression-free survival between the two treatment groups. We used the Breslow approach for handling tied events and the Kaplan–Meier method to summarize the results. Data for patients who had not had a progression event or had not died at the time of the analysis were censored at the time of the last RECIST assessment.

We determined that 221 events of progression or death would provide a power of 80% to reject the null hypothesis of no significant difference in the duration of progression-free survival between the two treatment groups, assuming a treatment effect hazard ratio of 0.67 with a P value of 0.05 indicating two-sided statistical significance. (Additional details are provided in the Supplementary Methods section in the Supplementary Appendix.) The data cutoff date was April 15, 2016.

RESULTS

PATIENTS

Of the 1036 patients who were screened, a total of 419 patients underwent randomization (279 to the osimertinib group and 140 to the platinum-

pemetrexed group) (Fig. S1 in the Supplementary Appendix). The demographic and clinical characteristics of the patients at baseline were balanced in the two groups (Table 1). At the time of data cutoff, the mean duration of treatment was 8.6 months (median, 8.1; range, 0.2 to 18.5) in the osimertinib group and 4.8 months (median, 4.2; range, 0.4 to 14.5) in the platinum–pemetrexed group. Of the 140 patients in the platinum–pemetrexed group, 136 (97%) received treatment; of these patients, 100 (74%) completed at least four cycles of platinum–pemetrexed, with 73 (54%) receiving maintenance pemetrexed monotherapy. At the time of the data cutoff, 166 patients (59%) in the osimertinib group and 16 (12%) in the platinum–pemetrexed group were still receiving the assigned treatment. Patients who were included in the plasma ctDNA analysis are described in Figure S2 in the Supplementary Appendix. A total of 172 patients with positive results for T790M on both tumor and plasma testing were included in the analysis.

POST-TRIAL TREATMENT

After the discontinuation of randomized treatment, 67 of 279 patients (24%) in the osimertinib group and 96 of 136 patients (71%) in the platinum–pemetrexed group received subsequent anticancer treatment, including osimertinib, radiotherapy, platinum and nonplatinum chemotherapy, and other EGFR-TKIs (Fig. S1 in the Supplementary Appendix). In the platinum–pemetrexed group, 82 of 136 patients (60%) crossed over to receive osimertinib, with 63 of 82 patients (77%) receiving ongoing treatment at the time of data cutoff. The subsequent duration of exposure to osimertinib ranged from 0.1 months to 12.5 months (median, 4.2).

EFFICACY

Progression-free Survival

At the time of data cutoff, the median follow-up for all patients was 8.3 months. Progression events occurred in 140 patients (50%) in the osimertinib group and in 110 (79%) in the platinum–pemetrexed group. The duration of progression-free survival was significantly longer in the osimertinib group than in the platinum–pemetrexed group (median, 10.1 months vs. 4.4 months; hazard ratio after adjustment for Asian or non-Asian race, 0.30; 95% confidence interval [CI], 0.23 to 0.41; $P < 0.001$) (Fig. 1A). The estimated

proportion of patients who were alive and progression-free at 6 months was 69% (95% CI, 63 to 74) in the osimertinib group and 37% (95% CI, 29 to 45) in the platinum–pemetrexed group; at 12 months, the proportions were 44% (95% CI, 37 to 51) and 10% (95% CI, 5 to 17), respectively. The duration of progression-free survival according to blinded independent central review was consistent with the investigator-assessed durations, with a median of 11.0 months versus 4.2 months (adjusted hazard ratio, 0.28; 95% CI, 0.20 to 0.38; $P < 0.001$). (Additional details are provided in the Supplementary Results section in the Supplementary Appendix.)

The hazard ratio for progression-free survival favored osimertinib across all predefined subgroups that were analyzed (hazard ratio, < 0.50 for each subgroup) (Fig. 2), including patients with CNS metastases (median duration of progression-free survival, 8.5 months vs. 4.2 months; hazard ratio, 0.32; 95% CI, 0.21 to 0.49) (Fig. 1B). (Details regarding the duration of progression-free survival among patients without CNS metastases are provided in Fig. S3 in the Supplementary Appendix.)

On the basis of mutation status before the initiation of the trial, the hazard ratio for progression-free survival was 0.34 (95% CI, 0.24 to 0.46) among patients with an EGFR exon 19 deletion and 0.46 (95% CI, 0.30 to 0.71) among those with an EGFR L858R mutation. Among Asian patients, the hazard ratio for progression-free survival was 0.32 (95% CI, 0.24 to 0.44), as compared with 0.48 (95% CI, 0.32 to 0.75) among non-Asian patients. The median duration of progression-free survival among patients with tumor and plasma T790M-positive status was 8.2 months in the osimertinib group versus 4.2 months in the platinum–pemetrexed group (hazard ratio, 0.42; 95% CI, 0.29 to 0.61) (Fig. 1C). Among the patients receiving osimertinib, there was no significant difference in benefit between patients with T790M-positive status on both tumor and plasma analyses and those in the intention-to-treat population.

Objective Response and Duration of Response

The response rate was significantly better in the osimertinib group (71%; 95% CI, 65 to 76) than in the platinum–pemetrexed group (31%; 95% CI, 24 to 40) (odds ratio, 5.39; 95% CI, 3.47 to 8.48; $P < 0.001$) (Table 2). A similar finding was observed in the subgroup of patients with T790M-positive

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Osimertinib (N=279)	Platinum-Pemetrexed (N=140)
Median age (range) — yr	62 (25–85)	63 (20–90)
Female sex — no. (%)	172 (62)	97 (69)
Race — no. (%)†		
White	89 (32)	45 (32)
Asian	182 (65)	92 (66)
Other	8 (3)	3 (2)
No history of smoking — no. (%)	189 (68)	94 (67)
Disease classification — no. (%)		
Adenocarcinoma histology not otherwise specified	232 (83)	122 (87)
Metastatic disease	266 (95)	138 (99)
CNS metastases‡	93 (33)	51 (36)
Extrathoracic visceral metastases§	145 (52)	80 (57)
Type of EGFR mutation — no. (%)¶		
T790M	275 (99)	138 (99)
Exon 19 deletion	191 (68)	87 (62)
Exon 21 L858R	83 (30)	45 (32)
G719X	4 (1)	2 (1)
S768I	1 (<1)	1 (1)
Exon 20 insertion	1 (<1)	2 (1)
No. of previous anticancer regimens for advanced disease — no. (%)**		
1	269 (96)	134 (96)
2	9 (3)	6 (4)
3	1 (<1)††	0
Previous EGFR-TKI therapy — no. (%)	279 (100)	139 (99)
Gefitinib	166 (59)	87 (62)
Erlotinib	96 (34)	49 (35)
Afatinib	20 (7)	4 (3)

* CNS denotes central nervous system, EGFR epidermal growth factor receptor, and TKI tyrosine kinase inhibitor.

† Race was self-reported. The category of “other” includes black, American Indian, and Alaska Native.

‡ CNS metastases were determined from baseline data for the CNS lesion site, medical history, surgery, or radiotherapy. One patient was identified as having locally advanced disease in the brain.

§ Extrathoracic visceral metastases were determined on the basis of baseline data for which the disease site was described as adrenal, ascites, brain or CNS, gastrointestinal, genitourinary, hepatic (including gallbladder), liver, other CNS, pancreas, peritoneum, or spleen. Also included were other metastatic sites, such as those occurring in the eye and thyroid, as identified as extrathoracic visceral sites by AstraZeneca physicians.

¶ EGFR mutations were identified by means of the cobas EGFR Mutation Test from a biopsy sample obtained after confirmation of disease progression while the patient was receiving the most recent treatment regimen.

|| Six patients (four in the osimertinib group and two in the platinum-pemetrexed group) did not have centrally confirmed T790M mutation-positive status that was documented in the trial database. Three patients (two in the osimertinib group and one in the platinum-pemetrexed group) were subsequently found to have positive results on testing for the T790M mutation. Therefore, three patients (two in the osimertinib group and one in the platinum-pemetrexed group) were T790M-negative in the tumor sample and underwent randomization in error. One of the three patients who had T790M-negative results in the tumor sample had T790M-positive results in plasma.

** Patients were classified as having received more than one previous line of therapy if they received any of the following: adjuvant or neoadjuvant chemotherapy administered less than 6 months before the start of EGFR-TKI therapy; more than one EGFR-TKI (switching from a first-generation EGFR-TKI to a second-generation EGFR-TKI, or restarting EGFR-TKI after >12 months off treatment) administered sequentially; or the addition of anticancer agents such as cytotoxic chemotherapy or a c-Met monoclonal antibody toward the end of a previous monotherapy EGFR-TKI regimen.

†† One patient in the osimertinib group was treated with fulvestrant followed by letrozole before starting EGFR-TKI.

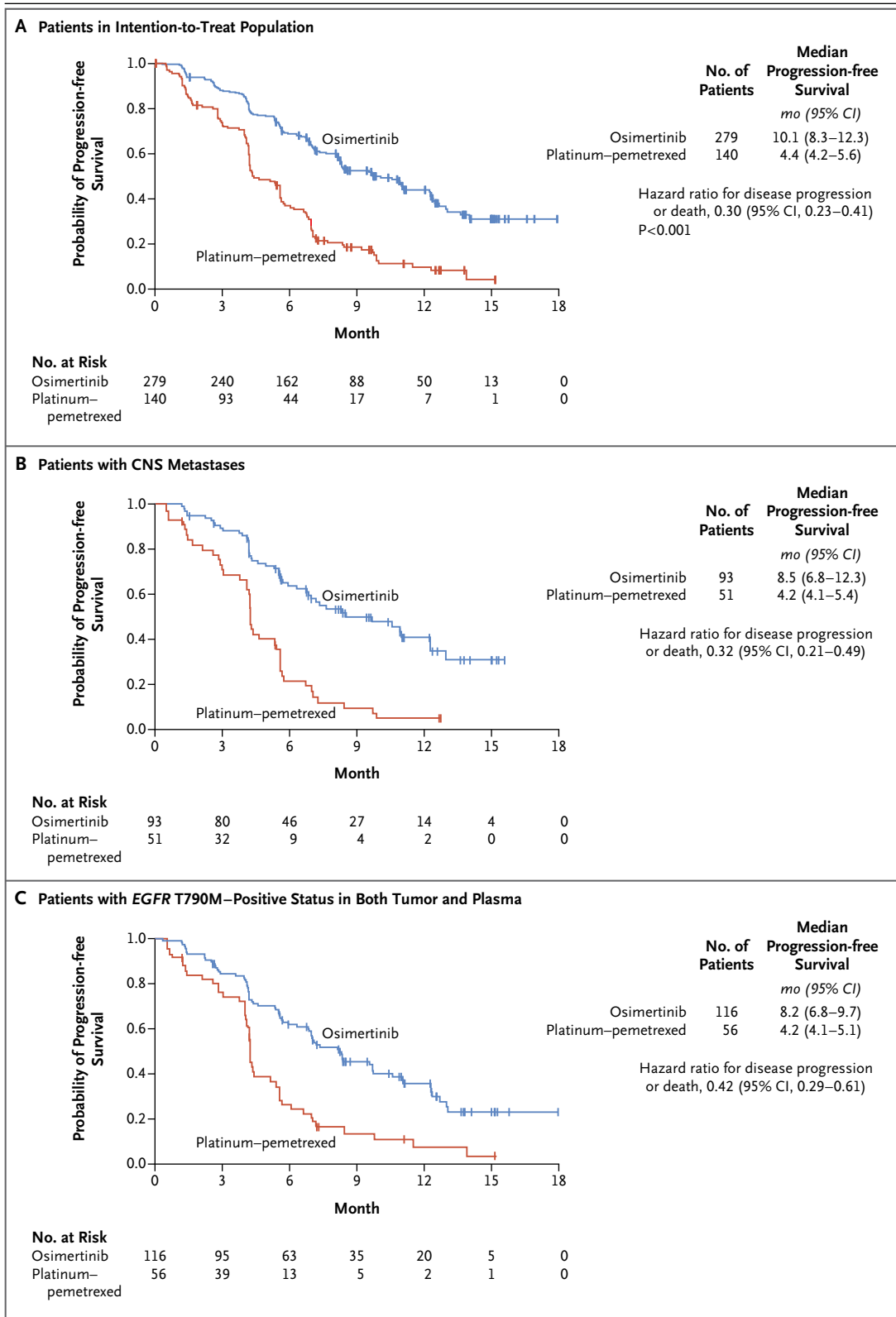


Figure 1 (facing page). Duration of Progression-free Survival, According to Subgroup.

Shown are Kaplan–Meier estimates of the duration of progression-free survival as assessed by investigators in the intention-to-treat population (Panel A), in patients with central-nervous-system (CNS) metastases (Panel B), and in patients with *EGFR* T790M–positive status in both tumor and plasma (Panel C). The tick marks indicate censored data. Progression events that occurred after two or more missed visits (i.e., 14 weeks) after the last assessment were censored at the last assessment, according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors. CI denotes confidence interval.

status on both tumor and plasma analyses (89 of 116 patients [77%] vs. 22 of 56 patients [39%]; odds ratio, 4.96; 95% CI, 2.49 to 10.15; $P < 0.001$). Among the patients who had a response to treatment at the time of data cutoff, disease progression or death was reported in 88 of 197 patients (45%) in the osimertinib group and in 36 of 44 patients (82%) in the platinum–pemetrexed group. On the basis of investigator assessment, the median response duration was 9.7 months (95% CI, 8.3 to 11.6) in the osimertinib group and 4.1 months (95% CI, 3.0 to 5.6) in the platinum–pemetrexed group. Data regarding the best percentage change from baseline in target lesions are provided in Figure S4 in the Supplementary Appendix. At the time of data cutoff, 61 patients (15%) had died: 35 (13%) in the osimertinib group and 26 (19%) in the platinum–pemetrexed group. Data for the overall survival analysis were not complete at the time of this report.

Patient-Reported Outcomes

In a mixed model for repeated-measures analysis, patient-reported outcomes were better in the osimertinib group than in the platinum–pemetrexed group across five prespecified symptoms during the overall period from randomization until 6 months (Table S4 in the Supplementary Appendix).

SAFETY AND ADVERSE EVENTS

Adverse events occurred in 273 of 279 patients (98%) in the osimertinib group and in 135 of 136 (99%) in the platinum–pemetrexed group. Adverse events with a maximum grade of 1 were reported in 93 patients (33%) in the osimertinib group and in 15 (11%) in the platinum–pemetrexed group; adverse events with a maximum grade of

2 were reported in 117 (42%) and in 56 (41%), respectively. Fewer patients reported adverse events of grade 3 or more in the osimertinib group than in the platinum–pemetrexed group (63 [23%] vs. 64 [47%]). A summary of adverse events of grade 3 or more is provided in Table S5 in the Supplementary Appendix. (Details regarding the safety analysis for patients who crossed over from platinum–pemetrexed to osimertinib are provided in the Supplementary Results section in the Supplementary Appendix.)

In the osimertinib group, the most commonly reported adverse events were diarrhea (in 113 patients [41%]), rash (in 94 [34%]), dry skin (in 65 [23%]), and paronychia (in 61 [22%]) (Table 3). The most commonly reported adverse events in the platinum–pemetrexed group were nausea (in 67 patients [49%]), decreased appetite (in 49 [36%]), constipation (in 47 [35%]), and anemia (in 41 [30%]). Adverse events that were deemed by the investigators to be possibly related to a trial regimen are described in Table S6 in the Supplementary Appendix.

Interstitial lung disease–like adverse events were reported in 10 patients (4%) in the osimertinib group (nine events of grade 1 or 2 in severity and one death) and in 1 patient (1%) in the platinum–pemetrexed group (one grade 3 event). A prolongation in the QT interval was recorded in 10 patients (4%) in the osimertinib group and 1 patient (1%) in the platinum–pemetrexed group, with all events of grade 1 or 2 in severity except for one grade 3 event in the osimertinib group. (Additional details are provided in the Supplementary Results section in the Supplementary Appendix.)

Osimertinib was associated with a lower rate of adverse events leading to permanent discontinuation than was platinum–pemetrexed (in 19 patients [7%] and 14 patients [10%], respectively). Fatal adverse events were reported in 4 patients in the osimertinib group (respiratory failure in 2, pneumonitis in 1, and ischemic stroke in 1). One fatal adverse event of hypovolemic shock was reported in the platinum–pemetrexed group.

DISCUSSION

In this trial, we found that patients with T790M–positive advanced non–small-cell lung cancer who received osimertinib had better response rates and a longer duration of progression-free sur-

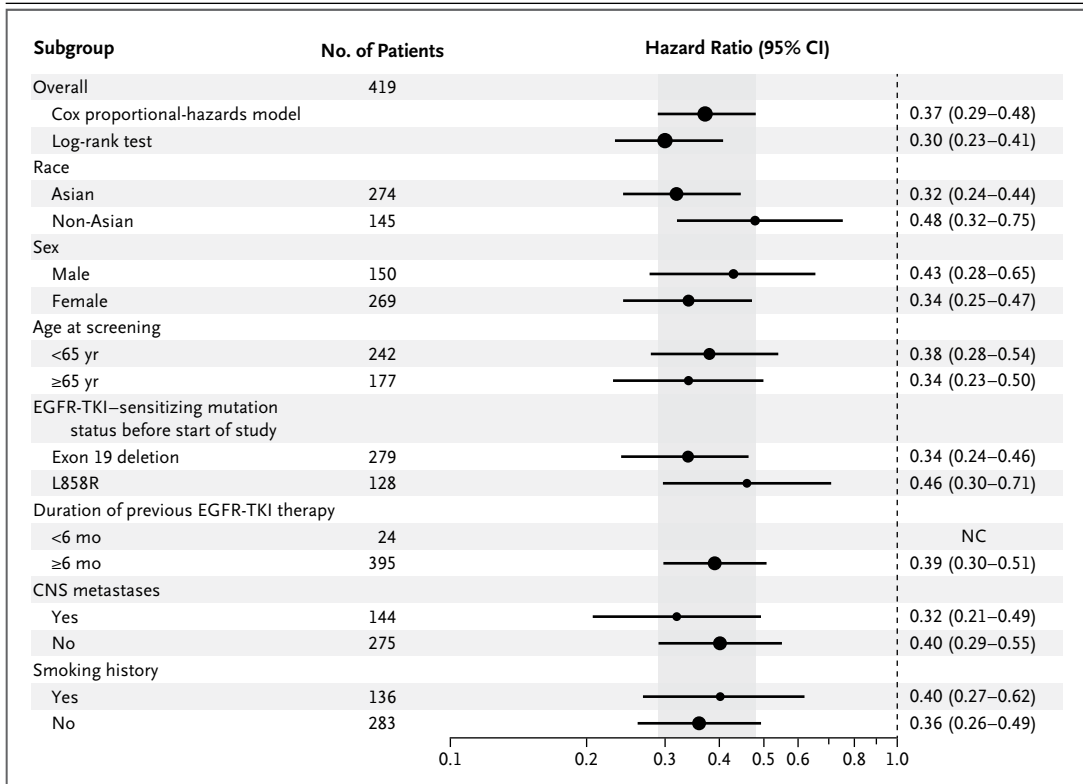


Figure 2. Subgroup Analyses of Progression-free Survival.

A hazard ratio of less than 1 indicates a lower risk of progression in the osimertinib group. The Cox proportional-hazards model includes randomized treatment, the subgroup covariate of interest, and the treatment according to subgroup interaction. The size of the circles is proportional to the number of events. Overall population analyses are presented from both a Cox proportional-hazards model and the primary analysis (U and V statistics from a log-rank test stratified according to race). If there were fewer than 20 events in any subgroup, then the analysis was not performed. The shaded area indicates the 95% CI for the overall hazard ratio (all patients). NC denotes could not be calculated.

vival than did those receiving platinum therapy plus pemetrexed after first-line EGFR-TKI therapy. The progression-free survival benefit with osimertinib was observed across all predefined subgroups, with hazard ratios of less than 0.50, including in patients with asymptomatic CNS metastases. In five prespecified measures of patient-reported symptoms, osimertinib had better results than platinum-pemetrexed.

Among patients receiving osimertinib, the AURA3 outcomes (median progression-free survival duration of 10.1 months and response rate of 71%) were in line with results of the phase 1/2 AURA and AURA2 studies.^{22,23} Similarly, the treatment outcomes with platinum-pemetrexed (a median progression-free survival duration of 4.4 months and response rate of 31%) were broadly in line with cisplatin-pemetrexed treat-

ment in a T790M-positive population (as defined according to the results on a plasma ctDNA test) in the IMPRESS trial.²⁵ Chemotherapy was the standard control at the time of trial initiation. As evidence emerges on immunotherapy, future studies are needed to address the role of such therapy among patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer.

The findings of AURA3 support the feasibility of detecting EGFR T790M from plasma ctDNA samples, in line with previous reports.^{26,27} Improvement in outcomes with osimertinib over platinum-pemetrexed in the tumor and plasma ctDNA T790M-positive subgroup was similar to that in the intention-to-treat population. However, because of the high false negative rates with plasma ctDNA T790M testing, the analysis of a biopsy sample is recommended for patients

Table 2. Response to Treatment (Intention-to-Treat Population).*

Response	Osimertinib (N=279)	Platinum-Pemetrexed (N=140)	Odds Ratio (95% CI)†	P Value‡
Type of response — no. (%)				
Complete	4 (1)	2 (1)		
Partial	193 (69)	42 (30)		
Stable disease for ≥6 wk	63 (23)	60 (43)		
Progression	18 (6)	26 (19)		
RECIST progression	15 (5)	22 (16)		
Death	3 (1)	4 (3)		
Could not be evaluated	1 (<1)	10 (7)		
Objective response rate			5.39 (3.47–8.48)	<0.001
Percentage of patients	71	31		
95% CI	65–76	24–40		
Disease control rate§			4.76 (2.64–8.84)	<0.001
Percentage of patients	93	74		
95% CI	90–96	66–81		
Time to response¶				
Median no. of wk	6.1	6.4		
95% CI	NC–NC	6.3–7.0		
≤6 wk after randomization — no./total no. (%)	161/197 (82)	29/44 (66)		
Duration of response**				
Median no. of months	9.7	4.1		
95% CI	8.3–11.6	3.0–5.6		
>6 mo — no./total no. (%)	96/197 (49)	12/44 (27)		
>9 mo — no./total no. (%)	56/197 (28)	4/44 (9)		
>12 mo — no./total no. (%)	21/197 (11)	1/44 (2)		

* Tumor responses were assessed by the investigators according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1. Complete response and partial response did not require confirmation, according to RECIST, version 1.1., guidance on randomized studies, since the control group served as an appropriate means of interpretation of data. CI denotes confidence interval, and NC could not be calculated.

† Odds ratios were calculated with the use of logistic regression adjusted for Asian or non-Asian race. An odds ratio of more than 1 favors osimertinib.

‡ P values were calculated by means of the likelihood ratio test, which compared two models (one model with race as the only covariate and the other model with both treatment factor and race as covariates).

§ The disease control rate is the proportion of patients who had a complete response, a partial response, or stable disease lasting at least 6 weeks before any disease-progression event.

¶ The time to tumor response was calculated from the date of randomization to the date of the first documentation of a partial or complete response.

|| A 1-week window was allowed at approximately 6 weeks.

** The duration of response was calculated with the use of the Kaplan–Meier method from the time of the first documented response until the date of progression or the last RECIST assessment for patients who did not have disease progression.

with a plasma T790M-negative result who have disease progression after receiving first-line EGFR-TKI.²⁶ We cannot address clinical outcomes of patients with potential false positive results

(i.e., T790M-positive results on plasma ctDNA testing and negative results on tumor testing) in this trial because of the requirement for a positive tumor sample for enrollment.

Table 3. Adverse Events.*

Adverse Event	Osimertinib (N=279)		Platinum–Pemetrexed (N=136)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number (percent)</i>			
Diarrhea	113 (41)	3 (1)	15 (11)	2 (1)
Rash†	94 (34)	2 (1)	8 (6)	0
Dry skin†	65 (23)	0	6 (4)	0
Paronychia†	61 (22)	0	2 (1)	0
Decreased appetite	50 (18)	3 (1)	49 (36)	4 (3)
Cough	46 (16)	0	19 (14)	0
Nausea	45 (16)	2 (1)	67 (49)	5 (4)
Fatigue	44 (16)	3 (1)	38 (28)	1 (1)
Stomatitis	41 (15)	0	21 (15)	2 (1)
Constipation	39 (14)	0	47 (35)	0
Pruritus	35 (13)	0	6 (4)	0
Vomiting	31 (11)	1 (<1)	27 (20)	3 (2)
Back pain	29 (10)	1 (<1)	12 (9)	1 (1)
Thrombocytopenia†	28 (10)	1 (<1)	27 (20)	10 (7)
Nasopharyngitis	28 (10)	0	7 (5)	0
Headache	28 (10)	0	15 (11)	0
Dyspnea	24 (9)	3 (1)	18 (13)	0
Neutropenia†	22 (8)	4 (1)	31 (23)	16 (12)
Leukopenia†	22 (8)	0	20 (15)	5 (4)
Anemia†	21 (8)	2 (1)	41 (30)	16 (12)
Asthenia	20 (7)	3 (1)	20 (15)	6 (4)
Pyrexia	18 (6)	0	14 (10)	0
Alanine aminotransferase elevation	18 (6)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Aspartate aminotransferase elevation	14 (5)	3 (1)	15 (11)	1 (1)
Malaise	11 (4)	0	14 (10)	0

* Listed are adverse events that were reported in at least 10% of the patients in any group. Safety analyses included all the patients who received at least one dose of a trial drug (safety analysis set). Included are adverse events with an onset date on or after the date of first dose and up to and including 28 days after the discontinuation of the trial drug or the day before the first administration of crossover treatment. Some patients had more than one adverse event.

† This category represents a grouped term for the event. If a patient had multiple preferred-term level events within a specific grouped term adverse event, then the maximum grade (according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events) across those events was counted.

In the BLOOM study (NCT02228369), in which 20 patients with leptomeningeal metastases from EGFR mutation–positive non–small-cell lung cancer were treated with osimertinib (at a dose of 160 mg once daily), preliminary results showed radiologic improvement in 7 patients.²¹ In our trial, the benefit of osimertinib in the subgroup of patients with CNS metastases was

shown by a longer duration of progression-free survival than among those treated with platinum–pemetrexed. Independent radiologic assessment of all intracranial metastases is ongoing.

In AURA3, the safety profile for osimertinib was consistent with that reported previously and differed from that in the platinum–pemetrexed group.²³ The safety profile in the platinum–

pemetrexed group was consistent with that observed in the cisplatin-pemetrexed group in the IMPRESS trial.²⁸ Overall, adverse events tended to be more severe in the platinum-pemetrexed group, despite the longer treatment duration with osimertinib.

In conclusion, osimertinib was more effective than combination platinum-based chemotherapy in patients with T790M-positive non-small-cell

lung cancer (including those with CNS metastases) after disease progression with first-line EGFR-TKI therapy.

Supported by AstraZeneca.

Disclosure forms provided by the authors are available with the full text of this article at NEJM.org.

We thank the patients and their families, as well as the staff members at all trial sites; and Thomas Hudson, Ph.D., of iMed Comms, for medical-writing support.

APPENDIX

The authors' full names and academic degrees are as follows: Tony S. Mok, M.D., Yi-Long Wu, M.D., Myung-Ju Ahn, M.D., Ph.D., Marina C. Garassino, M.D., Hye R. Kim, M.D., Ph.D., Suresh S. Ramalingam, M.B., B.S., Frances A. Shepherd, M.D., Yong He, M.D., Hiroaki Akamatsu, M.D., Willemijn S.M.E. Theelen, M.D., Chee K. Lee, M.B., B.S., Ph.D., Martin Sebastian, M.D., Alison Templeton, Ph.D., Helen Mann, M.Sc., Marcelo Marotti, M.D., Ph.D., Serban Gheorghiu, M.D., and Vassiliki A. Papadimitrakopoulou, M.D.

The authors' affiliations are as follows: the State Key Laboratory in Oncology in South China, Sir Y.K. Pao Centre for Cancer, Department of Clinical Oncology, Chinese University of Hong Kong, Hong Kong (T.S.M.), the Division of Pulmonary Oncology, Guangdong Lung Cancer Institute, Guangdong General Hospital, and Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou (Y.-L.W.), and the Department of Respiratory Disease, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing (Y.H.) — all in China; the Department of Medicine, Division of Hematology-Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, (M.-J.A.), and the Yonsei Cancer Center, Department of Internal Medicine, Division of Medical Oncology, Yonsei University College of Medicine (H.R.K.), Seoul, South Korea; the Thoracic Oncology Unit, Medical Oncology Department, Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Istituto Nazionale dei Tumori, Milan (M.C.G.); the Department of Hematology and Medical Oncology, Emory University School of Medicine, Winship Cancer Institute, Atlanta (S.S.R.); the Department of Medical Oncology and Haematology, Princess Margaret Cancer Centre, Toronto (F.A.S.); the Third Department of Internal Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan (H.A.); the Department of Thoracic Oncology, the Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan, Amsterdam (W.S.M.E.T.); the Clinical Research Unit, Division of Cancer Services, St. George Hospital, Kogarah, NSW, Australia (C.K.L.); the Department of Hematology-Oncology, Johann Wolfgang Goethe University Medical Center, Frankfurt am Main, Germany (M.S.); AstraZeneca, Cambridge, United Kingdom (A.T., H.M., M.M., S.G.); and the Department of Thoracic-Head and Neck Medical Oncology, University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston (V.A.P.).

REFERENCES

- Masters GA, Temin S, Azzoli CG, et al. Systemic therapy for Stage IV non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update. *J Clin Oncol* 2015;33:3488-515.
- Novello S, Barlesi F, Califano R, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27:Suppl 5:v1-v27.
- Tan DS, Yom SS, Tsao MS, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: status in 2016. *J Thorac Oncol* 2016;11:946-63.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: NSCLC (version 3.2017). 2016 (http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf).
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJ-TOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:121-8.
- Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2011;12:735-42.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:239-46.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013;31:3327-34.
- Wu YL, Zhou C, Liang CK, et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann Oncol* 2015;26:1883-9.
- Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:213-22.
- Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009;361:947-57.
- Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005;352:786-92.
- Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013;19:2240-7.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011;3:75ra26.
- Oxnard GR, Arcila ME, Sima CS, et al. Acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in EGFR-mutant lung cancer: distinct natural history of patients with tumors harboring the T790M mutation. *Clin Cancer Res* 2011;17:1616-22.
- Yun CH, Mengwasser KE, Toms AV, et al. The T790M mutation in EGFR kinase

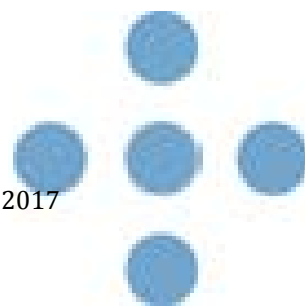
- causes drug resistance by increasing the affinity for ATP. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008;105:2070-5.
18. Sos ML, Rode HB, Heynck S, et al. Chemogenomic profiling provides insights into the limited activity of irreversible EGFR inhibitors in tumor cells expressing the T790M EGFR resistance mutation. *Cancer Res* 2010;70:868-74.
19. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:1046-61.
20. Ballard P, Yates JW, Yang Z, et al. Pre-clinical comparison of osimertinib with other EGFR-TKIs in EGFR-mutant NSCLC brain metastases models, and early evidence of clinical brain metastases activity. *Clin Cancer Res* 2016;22:5130-40.
21. Yang JC-H, Kim D-W, Kim S-W, et al. Osimertinib activity in patients (pts) with leptomeningeal (LM) disease from non-small cell lung cancer (NSCLC): updated results from BLOOM, a phase I study. *J Clin Oncol* 2016;34:Suppl:9002. abstract.
22. Jänne PA, Yang JC-H, Kim D-W, et al. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1689-99.
23. Yang J, Ramalingam SS, Jänne PA, Cantarini M, Mitsudomi T. LBA2_PR: Osimertinib (AZD9291) in pre-treated pts with T790M-positive advanced NSCLC: updated Phase 1 (P1) and pooled Phase 2 (P2) results. *J Thorac Oncol* 2016;11:Suppl:S152-S153.
24. FDA approves new pill to treat certain patients with non-small cell lung cancer. Press release of the Food and Drug Administration, November 13, 2015 (<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm472525.htm>).
25. Soria J, Kim S, Wu Y, et al. Gefitinib/chemotherapy vs chemotherapy in EGFR mutation-positive NSCLC resistant to first-line gefitinib: IMPRESS T790M subgroup analysis. *J Thorac Oncol* 2015;10:Suppl:S207-S208.
26. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3375-82.
27. Jenkins S, Yang J, Ramalingam S, et al. 134O_PR: Plasma ctDNA analysis for detection of EGFR T790M mutation in patients (pts) with EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer (aNSCLC). *J Thorac Oncol* 2016;11:4 Suppl:S153-S154.
28. Soria JC, Wu YL, Nakagawa K, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line gefitinib (IMPRESS): a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015;16:990-8.

Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 17.1.2017



Sak 4-2017

Ofatumumab (Arzerra®) til førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi

Saksdokumentene er unntatt offentlighet, jf. Off.loven § 14.

Dette saksgrunnlaget er unntatt offentlighet fordi det er å anse som et organinternt dokument fram til beslutningen er tatt. Etter at beslutningen er tatt, er dokumentet offentlig.

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Ofatumumab (Arzerra®) til førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

1. *Ofatumumab (Arzerra®)* innføres til førstelinjebehandling av pasienter som har kronisk lymfatisk leukemi og som er uegnet for fludarabinbasert terapi.
2. Fremtidige indikasjoner er ikke omfattet av denne beslutningen, og det må gjøres nye kostnadsvurderinger for nye indikasjoner. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris gjelde for alle indikasjoner.

3. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens prisnivå, og at *Ofatumumab (Arzerra®)* skal inngå i fremtidige LIS-anbud for legemidler til behandling av pasienter som har KLL og som er uegnet for fludarabinbasert terapi.
4. Ved vesentlige endringer i konkurransesituasjonen, herunder biotilsvarende rituksimab, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bodø, den 17. januar 2017

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Ofatumumab (Arzerra®)* til førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 17.01.17

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 23.01.2017 Ofatumumab (Arzerra®) til førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at:

1. Ofatumumab (Arzerra®) innføres til førstelinjebehandling av pasienter som har kronisk lymfatisk leukemi og som er uegnet for fludarabinbasert terapi.
2. Fremtidige indikasjoner er ikke omfattet av denne beslutningen, og det må gjøres nye kostnadsvurderinger for nye indikasjoner. Ved fremtidig godkjent utvidelse av indikasjoner for aktuelle medikamenter skal samme pris gjelde for alle indikasjoner.
3. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn dagens prisnivå, og at Ofatumumab (Arzerra®) skal inngå i fremtidige LIS-anbud for legemidler til behandling av pasienter som har KLL og som er uegnet for fludarabinbasert terapi.
4. Ved vesentlige endringer i konkurransesituasjonen, herunder biotilsvarende rituksimab, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder forhold knyttet til pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering av Ofatumumab (Arzerra®) til førstelinjebehandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL), for pasienter som anses uegnet for fludarabinbasert terapi. Pasientene kan betraktes som to populasjoner utfra om de er egnet for bendamustin-basert regime eller ikke.

Ofatumumab (Arzerra®) har tidligere vært til metodevurdering for refraktær KLL og vurdert i Beslutningsforum (sak 19-2014). Legemiddelet ble da ikke innført fordi kostnadene var for høye, og i tillegg var kostnadseffektivitetsberegningen for usikker. Novartis har overtatt Ofatumumab (Arzerra®) fra GlaxoSmithKline og tilbudt ny pris. Ofatumumab (Arzerra®) har fått en ny/utvidet indikasjon, førstelinjebehandling. Bestillerforum RHF bestilte en hurtig metodevurdering 19.10.2015. Novartis Norge AS sendte inn forslaget om metodevurdering. Statens legemiddelverk (SLV) har vurdert dokumentasjon som er innsendt av

legemiddelfirmaet. Fullstendig dokumentasjon ble mottatt 05.09.2016. Saksbehandlingstiden for rapporten har vært 324 dager hvorav 84 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra Novartis.

KLL er den hyppigste formen for leukemi og utgjør nær halvparten av alle leukemifall hos pasienter over 65 år. Median alder ved diagnosetidspunkt er 72 år. KLL har et variabelt forløp, fra en inaktiv sykdom uten behandlingsbehov til en aggressiv sykdom med dødelig utgang i løpet av 2–4 år. Om lag 15 % av pasientene dør av KLL eller -behandlingsrelaterte årsaker i løpet av to til tre år etter å ha blitt diagnostisert. Øvrige pasienter har mer langsamt utviklende sykdom de første fem til ti år, fulgt av en terminalfase med aktiv sykdomsutvikling og behandling med gjentatte tilbakefall fra ulike behandlingsregimer og derav morbiditet fra både sykdommen og komplikasjoner ved behandling. Tilsvarende som i tidligere metodevurderinger mener SLV at behandlingstrengende KLL er en alvorlig sykdom som krever langvarig behandling. Kostnadseffektiviteten er vurdert i en kostnadsminimeringsanalyse, SLV har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Ofatumumab (Arzerra®) er indisert i en kombinasjonsbehandling med klorambucil eller bendamustin for tidligere ubehandlet KLL for pasienter som ikke er egnet for fludarabinbasert behandling. Cirka 10-15 pasienter er ifølge SLV aktuelle for behandling med Arzerra ved ubehandlet KLL hvert år i Norge. I den innsendte kliniske dokumentasjonen er det ikke kjent om pasientene anses uegnet for bendamustinbasert regime. Studiearmene er imidlertid godt balansert, SLV mener at dette trolig ikke har betydning for utfallet av den indirekte sammenligningen.

Ofatumumab i kombinasjon med klorambucil (OfaClb) er sammenlignet med klorambucil (Clb) alene i en åpen, randomisert studie hos pasienter med tidligere ubehandlet KLL som ble ansett uegnet for fludarabinbasert behandling. Clb monoterapi er i klinisk praksis nå erstattet av rituksimab i kombinasjon med klorambucil (RClb). OfaClb har i en indirekte sammenligning vist omtrent lik effekt på progresjonsfri overlevelse som RClb. Også bivirkningsprofil er sammenlignbar mellom de to behandlingene.

Kostnadene forbundet med kombinasjonsbehandlingen, OfaClb, er noe lavere enn kombinasjonsbehandlingen RClb. Med tilsvarende effekt og bivirkninger fremstår derfor OfaClb som en like kostnadseffektiv behandling for KLL som RClb, gitt dagens legemiddelpriser. Rituksimab er gått av patent. Sannsynligvis vil det i nær fremtid være markedskonkurransen for rituksimab, og trolig lavere legemiddelpriser for RClb. Dersom prisen til rituksimab reduseres, må prisen til ofatumumab også reduseres slik at de totale kostnadene per pasient fortsatt er tilsvarende for de to behandlingalternativene for at OfaClb fortsatt kan anses som en behandling med en tilsvarende kostnadseffektivitet som RClb.

Dersom OfaClb erstatter RClb, vil det sannsynligvis ikke ha budsjettkonsekvenser. Det kan heller muligens medføre en liten kostnadsbesparelse.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen utført av Statens legemiddelverk, og tar her utgangspunkt i en sjekklister som stod i styresaken om nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten. Her presenteres vurderingen i en matrise.

	Metode	Kommentar
1	Er det gjort greie for effekt, sikkerhet, kostnader, organisatoriske konsekvenser, kostnadseffektivitet, budsjettkonsekvenser, etikk og jus på en tilfredsstillende måte?	Ja. SLV mener at det er tilstrekkelig dokumentert at effekten av Ofatumumab (Arzerra®) og valgt komparator er omtrent likeverdige, slik at kostnadseffektiviteten av legemidlene kan analyseres i en kostnadsminimeringsanalyse.
2	Er effekten av den nye metoden tilstrekkelig dokumentert i den pasientpopulasjonen som antas å være aktuell i den norske kliniske praksisen?	Ja.
3	Er det andre aktuelle overlappende nye metoder som bør inkluderes i vurderingene?	Nei.
4	Er bivirkningsprofilen tilstrekkelig dokumentert og ivaretatt i form av økte kostnader og/eller lavere livskvalitet i vurderingen av den nye metoden?	Novartis konkluderer med at det ikke finnes betydelige forskjeller i kostnader forbundet med bivirkningsprofilene mellom de to behandlingsalternativene (OfaClb og RClb). Dokumentasjonen er lite robust, men det er ingenting som tyder på at bivirkningsprofilen har ulikheter av betydning. Legemiddelverket mener bivirkningsprofilen for de to behandlingene er tilstrekkelig lik for en kostnadsminimeringsanalyse. Erfaringer fra klinisk bruk og sikkerhetsoppdateringer kan endre oppfatningen og medføre at det senere avdekkes forskjeller mellom behandlingene.
5	Kan metoden innføres innenfor eksisterende økonomiske rammer?	Ja.

	Metode	Kommentar
6	Vil innføring av metoden kreve organisatoriske endringer (som for eksempel endring i arbeidstidsordning, vaktplan og annet)?	Nei.
7	Vil innføringen av metoden kreve kompetansehevende tiltak?	Nei.
8	Finnes det lokaler som er egnet til bruk for gjennomføring av metoden?	Ja.
9	Vil innføring av metoden kunne reise viktige problemstillinger?	Det er ikke identifisert andre viktige problemstillinger enn de som her er nevnt.
10	Konklusjon: Bør metoden innføres i RHF-ene?	Ja. Rituksimab er nå gått av patent. Sannsynligvis vil det i nær fremtid være markedskonkurransen for rituksimab, og trolig lavere legemiddelpriser for dette alternativet. Dersom prisen til rituksimab reduseres, må prisen til ofatumumab også reduseres.
11	Er det oppgitt en tilfredsstillende plan for oppfølging av metoden i innføringsperioden?	De nasjonale retningslinjene må sikres slik at de er i samsvar med Beslutningsforum beslutning.
12	Tilleggsinformasjon	

Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [ID2015_034 Ofatumumab \(Arzerra\) Indikasjon II. Førstelinjehandling av kronisk lymfatisk leukemi](#)
- Følg brev fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF

NYE METODER

Helse Vest RHF, v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF, v/Fagdirektør Geir Bøhler
Helse Nord RHF, v/Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Midt-Norge RHF, v/Fagdirektør Henrik Sandbu

Kopi: Ingrid Dirdal, Helse Vest RHF

Oslo 9. januar 2016

Sak til beslutning – ID2015_034 Ofatumumab (Arzerra) Indikasjon II. Førstelinjehandling av kronisk lymfatisk leukemi

Herved oversendes metodevurderingsrapport utarbeidet av Statens legemiddelverk datert november 2016 med tittel «ID2015_034 Ofatumumab (Arzerra) Indikasjon II. Førstelinjehandling av kronisk lymfatisk leukemi».

Rapporten er utarbeidet av Statens legemiddelverk på oppdrag fra Bestillerforum RHF gitt i møte den 19. oktober 2015. Utgangspunktet for oppdraget var et forslag.

Medlemmene av Bestillerforum RHF har hatt metodevurderingsrapporten til gjennomgang. Alle medlemmene har klarert den 9. januar 2016 at rapporten kan sendes til beslutning i de regionale helseforetakene.

For oppsummering og sammendrag av metodevurderingsrapporten vises det til rapportens innledende del.

Vennlig hilsen,
Sara Skilhagen Thormodsen

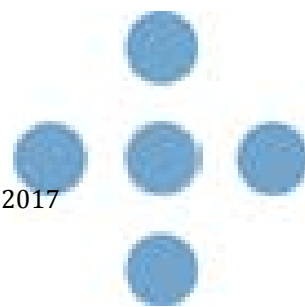
Sekretariat
Nye metoder
E-mail: Nyemetoder@helsedir.no
Tlf: + 47 482 46 886

Helsedirektoratet
Pb 7000 St Olavs plass, 0130 Oslo, Universitetsgata 2
www.nyemetoder.no

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 17.1.2017



Sak 5-2017

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1

*Saksdokumentene er utsatt offentlighet frem til 7. februar 2017,
jf. Offl. § 23, 1. ledd.*

*Dette saksgrunnlaget er utsatt offentlighet frem til 7. februar 2017, når anbudet
offentliggjøres, jf. Offl § 23, 1. ledd.*

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. *Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk
hepatitt C genotype 1* til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang
prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av
beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet,
kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil
beslutningen kunne vurderes på nytt.

*Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) innføres til behandling av hepatitt C genotype 1 i tråd
med LIS-hepatitt C spesialistgruppens anbefalinger (jf. vedlegg 1 til saksdokumentet fra
fagdirektørene i de regionale helseforetak).*

Bodø, den 17. januar 2017

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. *Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling
av kronisk hepatitt C genotype 1*

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 17.01.17

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 23.01.2017 Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 1

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at:

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) kan innføres til behandling av hepatitt C genotype 1 i tråd med LIS-hepatitt C spesialistgruppens anbefalinger (vedlegg 1).

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder forhold knyttet til pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Dette er en oppfølging av sak 78-2016 i Beslutningsforum. Beslutningsforum besluttet 12.12.15 følgende:

1. Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) kan inngå i kommende LIS-anbud for legemidler til behandling av pasienter som har sykdommen Hepatitt C, genotype 1 og 4 (uten cirrhose og med kompensert cirrhose) på like vilkår som øvrige direktevirkende antivirale legemidler.
2. Resultatet fra LIS-anbudet skal legges frem for Beslutningsforum for nye metoder for beslutning om ev. innføring.

Kronisk hepatitt C forårsakes av hepatitt C-virus (HCV). Anslagsvis er 20 000 - 30 000 personer i Norge smittet av hepatitt C-viruset. Anslagsvis 70 – 80 % av disse har en kronisk hepatitt. De som utvikler kronisk infeksjon, vil ha ulik grad av leverfibroseutvikling. Etter 20 år har færre enn 20 % av de smittede utviklet leversykdom i form av kronisk hepatitt, levercirrhose eller leverkreft. Det er minst seks ulike genotyper (GT) og ca. 30 subtyper av viruset, og ulike genotyper dominerer i ulike deler av verden. I Norge er ca. 50 % av tilfellene GT3, ca. 40 % GT1 og ca. 10 % GT2. GT4, 5 og 6 er sjelden i Norge (< 1 %). Ulike genotyper responderer ulikt på behandling.

Målet med HCV-behandling er at pasienten skal bli virusfri og dermed hindre utvikling av levercirrhose, hepatocellulært karsinom (leverkreft) og leversvikt.

Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne. Elbasvir og grazoprevir (EBR/GZR), som er de aktive virkestoffene i Zepatier® er begge direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C-virus (HCV).

Finansieringen av medikamenter til behandling av hepatitt C er overført til H-reseptordningen fra 1. januar 2016. I brev av 29.1. 2016 presiserte de regionale helseforetakene at vilkårene for bruk av medikamenter mot hepatitt C fortsatt skal ta utgangspunkt i de samme retningslinjene som har vært gjeldende for HELFO fram til 01.01.2016.

I Legemiddelinnkjøpssamarbeid (LIS) sitt for 2017 – avtaleperiode 1.3.2017 – 28.2. 2018 har leverandører fått muligheten til å inngi pristilbud i to kategorier. Kategori en – fibrosekrav 2-4 og kategori to - fibrosekrav F0 – F4 for oppstart av behandling. Det er bestemt at LIS spesialistgruppens anbefalinger skal gjelde for bruk i spesialisthelsetjenesten. Dette betyr at det rimeligste alternativet skal velges blant de ulike behandlingsalternativene. LIS-hepatitt C spesialistgruppens anbefalinger for preparatvalg er basert på laveste tilbudspris.

LIS har mottatt «gode» tilbud for behandling innenfor genotype 1, men ikke for genotype 2 og 3. Her er foreløpig Gilead alene på markedet. LIS forventer bedre priser for genotype 2 og 3 ved neste anbud fordi det er forventet flere legemidler for slik behandling. Med utgangspunkt i tilbudet anbefaler LIS-hepatitt C spesialistgruppen at for prioriterte pasienter genotype 1 fjernes kravet til leverfibrose tilsvarende F2 til F 4 for oppstart av behandling.

Beslutningsforum skal nå beslutte hvilke krav som stilles til oppstart av behandling, og de kan være forskjellige for den enkelte genotype. Det blir samtidig lagt fram en sak for Eplusa® (sofosbuvir/velpatasvir) til behandling av kronisk hepatitt C, genotype 1¹, 2 og 3.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har i sak 78-2016 gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen og anbefalt at metoden kan innføres i spesialisthelsetjenesten, og at den bør inngå i LIS-anbud for HCV genotype 1 på like vilkår som øvrige antivirale legemidler til pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose.

¹ Det er beregnet at 5 % av pasientene behandlet med Zepatier må rebehandles med Eplusa

På bakgrunn av LIS-anbudsprosessen anbefales det at Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) kan innføres til behandling av hepatitt C genotype 1 i tråd med LIS-hepatitt C spesialistgruppens anbefalinger (vedlagt). Anbefalingene offentliggjøres 07.02.2016.

Saken bes unntatt offentlighet inntil resultatet blir presentert på LIS HCV seminar 7. februar 2017.

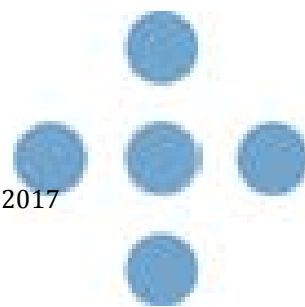
Vedlegg og linker:

- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Grazoprevir/elbasvir \(Zepatier\) til behandling av kronisk hepatitt C](#)
- 1. Dokument fra LIS: Sak HCV Beslutningsforum-Bestillerforum møte 23.1.17, u.off.
- 2. Dokument fra LIS: HCV anbefalinger 2017, u.off.

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 17.1.2017



Sak 6-2017

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) til behandling av kronisk hepatitt C

*Saksdokumentene er utsatt offentlighet frem til 7. februar 2017,
jf. Offl. § 23, 1. ledd.*

*Dette saksgrunnlaget er utsatt offentlighet frem til 7. februar 2017, når anbudet
offentliggjøres, jf. Offl § 23, 1. ledd.*

Formål

Vedlagt oversendes sak ad. Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) til behandling av kronisk hepatitt C til Beslutningsforum for nye metoder.

Saken er oversendt fra fagdirektørene i de Regionale helseforetak.

Fagdirektørene har gitt følgende anbefaling:

Beslutningen som er fattet av Beslutningsforum for nye metoder er resultat av en lang prosess og en grundig vurdering av de menneskelige konsekvenser som følger både av beslutning om innføring så vel som beslutning om ikke å innføre en behandlingsmetode.

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) innføres til behandling av hepatitt C genotype 1, 2 og 3 i tråd med LIS-hepatitt C spesialistgruppens anbefalinger (jf. vedlegg 1 til saksdokumentet fra fagdirektørene i de regionale helseforetak).

Bodø, den 17. januar 2017

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Sak til Beslutningsforum ad. Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) til behandling av kronisk hepatitt C

NOTAT

Deres ref.:

Vår ref.:

Saksbehandler/dir. tlf.:
Geir Tollåli, 90945509

Sted/dato:
Bodø, 17.01.17

Til: Adm. dir. Lars Vorland

Fra: Fagdirektør Geir Tollåli

Sak til Beslutningsforum 23.01.2017 sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) til behandling av kronisk hepatitt C

Anbefaling:

Fagdirektørene anbefaler at:

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) kan innføres til behandling av hepatitt C genotype 1, 2 og 3 i tråd med LIS-hepatitt C spesialistgruppens anbefalinger (vedlegg 1).

Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder forhold knyttet til pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, overlevelsestall m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.

Bakgrunn

Dette er en oppfølging av sak 61-2016 80-2016 i Beslutningsforum. Beslutningsforum besluttet sist 12.12.15 følgende:

1. Beslutning om innføring eller ikke innføring av Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir) til behandlingen av kronisk hepatitt C genotype 2 til pasienter over 40 år (med cirrhose) utsettes, inntil det foreligger en metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C.

Kronisk hepatitt C forårsakes av hepatitt C-virus (HCV). Anslagsvis er 20 000 - 30 000 personer i Norge smittet av hepatitt C-viruset. Anslagsvis 70 – 80 % av disse har en kronisk hepatitt. De som utvikler kronisk infeksjon, vil ha ulik grad av leverfibroseutvikling. Etter 20 år har færre enn 20 % av de smittede utviklet leversykdom i form av kronisk hepatitt, levercirrhose eller leverkreft. Det er minst seks ulike genotyper (GT) og ca. 30 subtyper av viruset, og ulike genotyper dominerer i ulike deler av verden. I Norge er ca. 50 % av tilfellene GT3, ca. 40 % GT1 og ca. 10 % GT2. GT4, 5 og 6 er sjelden i Norge (< 1 %). Ulike genotyper responderer ulikt på behandling.


Målet med HCV-behandling er at pasienten skal bli virusfri og dermed hindre utvikling av levercirrhose, hepatocellulært karsinom (leverkreft) og leversvikt.

Sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) er indisert til behandling av kronisk hepatitt C (CHC) hos voksne. Sofosbuvir/velpatasvir, som er de aktive virkestoffene i Epclusa® er begge direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C-virus (HCV).

Finansieringen av medikamenter til behandling av hepatitt C er overført til H-reseptordningen fra 1. januar 2016. I brev av 29.1. 2016 presiserte de regionale helseforetakene at vilkårene for bruk av medikamenter mot hepatitt C fortsatt skal ta utgangspunkt i de samme retningslinjene som har vært gjeldende for HELFO fram til 01.01.2016.

I Legemiddelinnkjøpssamarbeid (LIS) sitt for 2017 – avtaleperiode 1.3.2017 – 28.2. 2018 har leverandører fått muligheten til å inngi pristilbud i to kategorier. Kategori en – fibrosekrav 2-4 og kategori to - fibrosekrav F0 – F4 for oppstart av behandling. Det er bestemt at LIS spesialistgruppens anbefalinger skal gjelde for bruk i spesialisthelsetjenesten. Dette betyr at det rimeligste alternativet skal velges blant de ulike behandlingsoalternativene. LIS-hepatitt C spesialistgruppens anbefalinger for preparatvalg er basert på laveste tilbudspris.

LIS har mottatt «gode» tilbud for behandling innenfor genotype 1, men ikke for genotype 2 og 3. Her er foreløpig Gilead alene på markedet. LIS forventer bedre priser for genotype 2 og 3 ved neste anbud fordi det er forventet flere legemidler for slik behandling. Med utgangspunkt i tilbudet anbefaler LIS-hepatitt C spesialistgruppen at for genotype 1 fjernes kravet til leverfibrose tilsvarende F2 til F 4 for oppstart av behandling.



Beslutningsforum skal nå beslutte hvilke krav som stilles til oppstart av behandling, og de kan være forskjellige for den enkelte genotype. Det blir samtidig lagt fram en sak for Grazoprevir/elbasvir (Zepatier®) til behandling av kronisk hepatitt C, genotype 1¹.

Vurdering fra fagdirektørene

Fagdirektørene har sist i sak 80-2016 gjort en vurdering med bakgrunn i hurtig metodevurderingen. I følge Legemiddelverket var Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir) kostnadseffektiv ved genotype 2 til pasienter som er over 40 år og til pasienter med cirrhose. Fagdirektørene anbefalte likevel å utsette en beslutning om innføring eller ikke innføring av Epclusa® (sofosbuvir/velpatasvir) til behandlingen av kronisk hepatitt C genotype 2², inntil det foreligger en (samlet) metodevurdering for behandling av alle aktuelle pasientgrupper innen kronisk hepatitt C. Med bakgrunn i anbudsrunden og LIS-hepatitt C spesialistgruppens forslag til anbefalinger/preparatvalg er det nå et mer samlet bilde, og her fremmes derfor en anbefaling for sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®). På bakgrunn av LIS-anbudsprosessen anbefales det at sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa®) kan innføres til behandling av hepatitt C

¹ Det er beregnet at 5 % av pasientene behandlet med Zepatier må rebehandles med Epclusa

² til pasienter over 40 år (med cirrhose)

genotype 1³, 2 og 3 i tråd med LIS-hepatitt C spesialistgruppens anbefalinger (vedlagt).
Anbefalingene offentliggjøres 07.02.2016.

Saken bes unntatt offentlighet inntil resultatet blir presentert på LIS HCV seminar 7. februar 2017.

Vedlegg og linker:

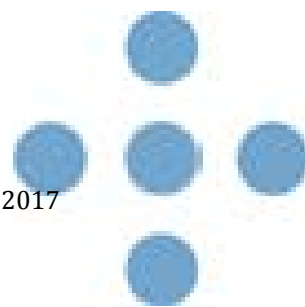
- Link til rapport: [Hurtig metodevurdering - Epclusa \(sofosbuvir/velpatasvir\) til behandling av kronisk hepatitt C genotype 3](#)
1. Dokument fra LIS: Sak HCV Beslutningsforum-Bestillerforum møte 23.1.17, u.off.
 2. Dokument fra LIS: HCV anbefalinger 2017, u.off.

³ Det er beregnet at 5 % av pasientene behandlet med Zepatier må rebehandles med Epclusa

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:
2014/182-216/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 16.1.2017



Sak 7-2017

Beslutningsforum for nye metoder - årsoppsummering 2016

Formål

Det er tidligere besluttet at det legges frem en årlig oppsummering fra Beslutningsforum for nye metoder som en tilbakemelding til styrene i de regionale helseforetakene. I den forbindelse vises det til møtet i Beslutningsforum for nye metoder 15. juni 2015, jf. *sak 31-2015 Beslutningsforum for nye metoder - årsoppsummering 2014*.

Sekretariatet for Beslutningsforum for nye metoder har utarbeidet utkast til en kortfattet årsoppsummering for 2016 som oversendes vedlagt denne saken.

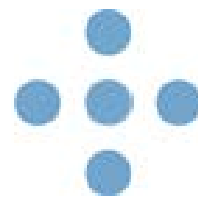
Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å beslutte følgende:

Beslutningsforum for nye metoder godkjenner Årsoppsummering 2016 (ev. med de endringer som kommer frem under behandling av saken).

Bodø, den 16. januar 2017

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Beslutningsforum for nye metoder - årsoppsummering 2016, utkast



Beslutningsforum for nye metoder

Årsoppsummering 2016

UTKAST pr. 16JAN2017

til godkjenning i møte,

den 23. januar 2017

Innholdsfortegnelse

1. Formål/bakgrunn.....	3
2. Sammensetning.....	3
3. Saksbehandlingen	4
4. Avslutning	4

UTKAST pr. 16JAN2017

1. Formål/bakgrunn

Beslutningsforum for nye metoder ble opprettet av statsråden som delegerte oppgaven med beslutning om innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten til styrene i de regionale helseforetakene (RHF). Styret i det respektive RHF-et ga adm. direktør gjennom vedtak i styremøter i mars 2014 de nødvendige fullmakter til å ta beslutninger innenfor Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Etter gjennomført metodevurdering på nasjonalt nivå, fattes beslutninger om innføring av ny metode/legemiddel i møte mellom de adm. direktørene i de fire RHF-ene. Det er avgjørende at det tas samordnede beslutninger i de fire RHF-ene, slik at hele befolkningen får samme tilgang til nye metoder. RHF-ene må derfor også sikre at det i avtaler med private ideelle og kommersielle aktører forutsettes at RHF-enes beslutninger om hva som skal inngå i RHF-enes "sørge for"-ansvar etterleves.

2. Sammensetning

Beslutningsforum for nye metoder er satt sammen av adm. direktører i RHF-ene. I 2016 møtte følgende:

- Lars Vorland, Helse Nord RHF
- Herlof Nilssen, Helse Vest RHF
- Stig Slørdahl, Helse Midt-Norge RHF
- Cathrine M. Lofthus, Helse Sør-Øst RHF

Beslutningsforum for nye metoder har siden oppstarten i mai 2014 vært ledet av adm. direktør i Helse Nord RHF, Lars Vorland.

Sekretariatsfunksjonen for Beslutningsforumet for nye metoder har siden oppstarten i mai 2014 vært lagt til Helse Nord RHF. Funksjonen ivaretas av stabsdirektør Karin Paulke.

Med bakgrunn i *sak 30-2014 Eventuelt, sak A* ad. brukermedvirkning i beslutningssystemet for nye metoder, oppnevnte de regionale brukerutvalgene *Øistein Myhre Winje*, leder av RBU i Helse Sør-Øst RHF, som observatør. Han har møtt i Beslutningsforum for nye metoder siden møtet, den 15. desember 2014.

Videre møter helsedirektør Bjørn Guldvog eller ass. helsedirektør Olav V. Slåttebrekk som observatør siden møtet, den 18. september 2015.

Som bisittere møtte etter nærmere avtale/innkalling:

- Geir Tollåli, fagdirektør Helse Nord RHF
- Baard-Christian Schem, fagdirektør Helse Vest RHF
- Kjell Åsmund Salvesen, fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
- Henrik A. Sandbu, kst. fagdirektør Helse Midt-Norge RHF
- Alice Beathe Andersgaard, fagdirektør Helse Sør-Øst RHF
- Geir Bøhler, kst. fagdirektør Helse Sør-Øst RHF
- Hanne H. Haukland, med. rådgiver Helse Nord RHF
- Anne May Knudsen, kommunikasjonsrådgiver Helse Nord RHF
- Kristin Svanquist, Statens Legemiddelverk
- Ingrid Dirdal, seniorrådgiver Helse Vest RHF
- Kristian Onarheim, seniorrådgiver Helse Midt-Norge RHF

3. Saksbehandlingen

Det er avholdt ti møter i Beslutningsforum for nye metoder i 2016.

Det ble behandlet totalt 84 saker, derav 31 saker som omhandlet nye metoder/legemidler. Følgende saker ble behandlet:

- Formelle saker (godkjenning av innkalling, protokoll m. m.): 20
- Nye metoder/legemidler: 31
- Saker om prinsipper, forhandlinger med leverandører m. m.: 9
- Andre saker (referatsaker, eventuelt m. m.): 24

Av totalt 31 metoder/legemidler som var til behandling i Beslutningsforum for nye metoder i 2016 ble 10 metoder/legemidler besluttet innført, 13 metoder/legemidler ble besluttet ikke innført og 8 fikk utsatt behandling for innhenting av mer informasjon, ny metodevurdering m. m.

Beslutningsforum for nye metoder behandler alle saker fortløpende. Det var ingen saker på vent til behandling i Beslutningsforum for nye metoder pr. 31. desember 2016.

Innkalling og saksdokumenter, protokoll fra møter i Beslutningsforum for nye metoder og annen nyttig informasjon publiseres fortløpende på egne nettsider - se her: [Nye metoder](#)

Vedlagt denne årsoppsummeringen følger en oversikt over antall saker som er behandlet siden oppstarten i mai 2014.

4. Avslutning

Beslutningsforum for nye metoder har nå vært i funksjon i nesten tre år.

Beslutningsforum for nye metoder har i 2016 behandlet totalt 84 saker, derav 31 saker som omhandlet nye metoder/legemidler.

Beslutningsforumet videreutvikler fortløpende arbeidet med innføring av nye metoder/legemidler - i tett samarbeid med de andre aktørene i Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten.

Gode strukturer for forhandlinger med leverandører er en forutsetning for å oppnå akseptable priser for nye legemidler/metoder. I 2015 overtok Legemiddelinnkjøpssamarbeidet (LIS) - en avdeling i det nyetablerte selskapet Sykehusinnkjøp HF - ansvaret for forhandlinger med aktuelle leverandører. Dette har gitt gode resultater med hensyn til gjennomføringen av anbud og oppnådde resultater på pris for de ulike legemidler.

Saksbehandlingen fra en ny metode meldes inn til metodevurdering og frem til saken behandles i Beslutningsforum for nye metoder kan fortsatt effektiviseres for å korte ned tiden for metodevurderinger ytterligere.

Det er knyttet mye arbeid for å svare ut henvendelser fra ulike interessenter (media, leverandører m. fl.) og forberedelse/gjennomføring av møtene i Beslutningsforum for nye metoder. Sekretariatsfunksjonen til Beslutningsforum for nye metoder ble derfor tidlig styrket med medisinskfaglig og kommunikasjonskompetanse. I tillegg trekkes inn annen kompetanse, der dette er nødvendig, f. eks. juridisk kompetanse ved klager på beslutninger i Beslutningsforum for nye metoder.

Oslo, den 23. januar 2017

Lars Vorland
Helse Nord RHF

Herlof Nilssen
Helse Vest RHF

Stig Slørdahl
Helse Midt-Norge RHF

Cathrine M. Lofthus
Helse Sør-Øst RHF

Oversikt over antall saker behandlet i Beslutningsforum for nye metoder siden oppstarten i mai 2014:

År	Antall saker totalt	legemidler/metoder totalt	JA	NEI	utsatt	Formelle saker ¹⁾	Prinsipp-saker ²⁾	Andre saker ³⁾
2014	37	18	8	6	4	9	3	7
2015	65	18	17	0	1	22	6	19
2016	84	31	10	13	8	20	9	24

1) godkjenning av innkalling, protokoll m. m.

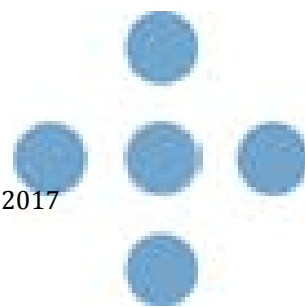
2) Saker om prinsipper, forhandlinger med leverandører m. m.

3) Referatsaker, eventuelt m. m.

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 16.1.2017



Sak 8-2017

Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder, oppfølging av sak 30-2016, sak B - oversikt

*Saksdokumentene er unntatt offentlighet,
jf. Off.loven § 23, 1. ledd.*

Formål

Det vises til møte i Beslutningsforum for nye metoder 25. april 2016, sak 30-2016
Eventuelt - sak B ad. Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye
metoder.

Beslutningsforum for nye metoder fattet følgende beslutning:
*Beslutningsforum for nye metoder ber Statens Legemiddelverk om å utarbeide og
vedlikeholde en slik oversikt fortløpende. Oversikten legges frem i hvert møte i
Beslutningsforum for nye metoder til orientering.*

Vedlagt oversendes oversikt over hurtig metodevurderinger for legemidler som har
vært til behandling i Beslutningsforum for nye metoder. Oversikten er oppdatert pr. 16.
januar 2017. Det har kommet inn fire nye metodevurderinger (merket i **gult**) siden
forrige oppdatering i desember 2016.

Ved gjennomgang av oversikten ble det oppdaget at det var lagt inn feil data for *Opdivo
ID2016_075* i oversikten fra desember 2016. Det er nå rettet opp i den vedlagte
oversikten fra Statens Legemiddelverk.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Oversikt over legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder tas til orientering.

Bodø, den 16. januar 2017

Lars Vorland
Adm. direktør

Vedlegg: Legemidler til behandling i Beslutningsforum for nye metoder,
oppfølging av sak 30-2016, sak B – oversikt pr. 16. januar 2017

Ferdigstilt 2014	ID nr	Preparat	Virkestoff	Indikasjon	Kostnad per QALY, listepris	Beslutning
	ID2014_XXX	Avastin	Bevacizumab	Ovariekreft	600 000	Ja
	ID2014_007	Lemtrada	Alemtuzumab	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2014_003	Xgeva	Denosumab	Forebygge SRE	2- 3,1 mill	Nei, kun til pasienter som ikke kan bruke zoledronsyre
	ID2014_002	Adcetris	Brentukismabvedotin	Hodgkin lymfom	400 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 2. linje	Arbiterone	Prostatakreft 2. linje	850 000	Ja
	ID2013_032	Arzerra	Ofatumumab	KLL 2. linje	2,1 mill	Nei
	ID2013_017	Herceptin	Trastuzumab	Ventrikkeltumor	750 000	Ja
	ID2013_015	Zaltrap	Aflibercept	Kolorektalkreft	660 000 - 850 000	Nei
	ID2013_014	Xtandi 2. linje	Enzalutamide	Prostatakreft 2. linje	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader enn alternativet (Zytiga)	Ja
	ID2013_012	Herceptin Sc	Trastuzumab	Samme som infusjon	NA	Ja
	ID2013_011	Halaven	Erubilin	Brystkreft	600 000	Ja
	ID2013_008	Jevtana oppd	Kabazitaksel	Prostatakreft	1,25 mill	Nei
	ID2013_004	Kadcyla	Trastuzumab entansin	Brystkreft	1,4 mill	Nei
	ID2013_003	Tecfidera	Dimetylfumarat	MS	85 000	Ja
	ID2013_002	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft	1,3 mill	Ja
	ID2013_001	Aubagio	Teriflunomide	MS	Lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja

Ferdigstilt 2015						
	ID2015_004	Cosentyx	Secukinumab	Plakkpsoriasis	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_001	Xtandi 1. linje	Enzalutamid	Prostatakraft 1. linje	760 000	Ja
	ID2014_012	Copaxone	Glatirmeracetat	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_039	Lynparza	Olaparib	Ovariekraft	877 000	Ja
	ID2014_036	Opdivo	Nivolumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_034	Keytruda	Pembrolizumab	Malignt melanom	900 000	Ja
	ID2014_023	Plegridy	Pegylert interferon	MS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_021	Zydelig	Idelalisib	KLL	NA	Ja
	ID2014_020	Zydelig	Idelalisib	Follikulært lymfom	675 000	Ja
	ID2014_015	Entyvio	Vedolizumab	Ulcerøs kolitt	760 000 - 780 000	Ja
		Entyvio	Vedolizumab	Crohns sykdom	560 000 - 600 000	Ja
	ID2014_004	Gazyvaro	Obinutuzumab	KLL	285 000	Ja
	ID2013_036	Zytiga 1. linje	Arbiteron	Prostatakraft 1. linje	810 000	Ja
	ID2013_030	Imbruvica	Ibrutinib	KLL	588 000	Ja
	ID2013_020	Xofigo	Radium 223	Prostatakraft	630 000 - 830 000	Ja

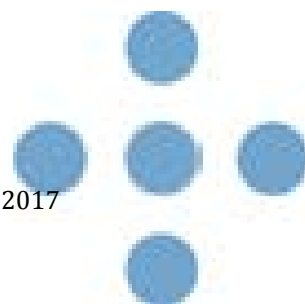
Ferdigstilt 2016						
	ID2015_058	Elocta	Efmoroktokog alfa	Faktor X mangel	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_044	Praxbind	Idarucizumab	Antidot	Trolig lavere kostnader og høyere QALY enn alternativet (Dominant)	Ja
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	AS	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2015_013	Blinicyto	Blinatumomab	Lymfoblastisk leukemi	NA	Nei
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, plateepitelkarsino	1,45 mill	Nei
	ID2015_002	Otezla	Aprimelast	Psoriasis	450 000- 500 000	Nei
		Otezla	Aprimelast	Psoriasisartritt	550 000- 600 000	Nei
	ID2014_001	Imbruvica	Ibrutinib	MCL	NA	Nei
	ID2015_005	Kyprolis	Karfilzomib	Myelomatose	1,75 mill	Nei
	ID2015_009	Humira	Adalimumab	Svettekjertel betennelse	NA	Nei
	ID2015_019	Avastin	Bevacizumab	Livmorhalskreft	Ca 1 mill	Nei
	ID2015_024	Cosentyx	Secukinumab	Psoriasisartritt	Sammenliknbar effekt og kostnader på samme nivå som alternativene	Ja
	ID2014_041	Keytruda	Pembrolizumab	Lungekreft	1,10 mill	Ja
	ID2015_006	Opdivo	Nivolumab	Lungekreft, ikke-plateepitelkars	1,48 mill	Nei, men ja for subgruppen PDL1 positive 12.12.16 (ID2016_075)
	ID2016_037	Epclusa (Gt3)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 3	Sammenliknbar effekt og lavere kostnader ved 12 ukers behandling sammenliknet med sofosbuvir +daklatasvir	Ikke besluttet enda
	ID2015_047	Opdivo	Nivolumab	Nyrekreft	1,58 mill	Nei
	ID2015_023	Perjeta	Pertuzumab	Brystkreft, neoadjuvant	NA	Nei
	ID2016_034	Alprolix	Eftrenonacog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_032	Rixubis	Nonacog gamma	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud

	ID2013_033	Idelvion	Albutrepenonakog alfa	Faktor IX mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_035	Kovaltry	Oktokog alfa	Faktor VIII mangel	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2015_054	Zepatier	Grazoprevir-elbasvir	Hepatitt C	NA	Kan inngå i LIS anbud
	ID2016_037	Eplcusa (GT2)	Sofosbuvir/Velpatasvir	Hepatitt C, Genotype 2	340 000	Ikke besluttet enda
	ID2016_075	Opdivo	Nivolumab	PDL1 positiv NSCLC	NA	Ja
	ID2015_020	Tagrisso	Osimertinib	NSCLC	1,07 mill	Ikke besluttet enda
	ID2015_034	Arzerra	Ofatumumab	KLL	NA	Ikke besluttet enda
	ID2016_027	Empliciti	Elotuzumab	Myelomatose	2,5 mill	Ikke besluttet enda
Ferdigstilt 2017						
	ID2015_045	Zinbryta	Daclizumab	MS	NA	Ikke besluttet enda

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 17.1.2017



Sak 9-2017

Meld. St. 34 (2015–2016): *Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering, oppfølging, jf. sak 37-2016 Eventuelt, sak A - presentasjon*

Innledning/bakgrunn

Beslutningsforum for nye metoder behandlet sak 37-2016 Eventuelt, sak A ad. Meld. St. 34 (2015–2016): *Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering, oppfølging i møte 13. juni 2016.*

Følgende beslutning ble protokollført: *Beslutningsforum for nye metoder ber Statens Legemiddelverk om å forberede en sak til Beslutningsforum for nye metoder til høsten 2016 som presenterer og gjennomgår Meld. St. 34 (2015–2016): Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering.*

Statens Legemiddelverk ved Kristin Svanquist vil i møte 23. januar 2017 legge frem en presentasjon med informasjon om Meld. St. 34 (2015–2016): *Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering*, beslutninger, videre oppfølgingsarbeid og konsekvenser.

Det settes av ca. 30 min. til presentasjonen, spørsmål og diskusjon i Beslutningsforum for nye metoder.

Beslutningsforum for nye metoder inviteres til å fatte følgende beslutning:

Beslutningsforum for nye metoder tar informasjonen om Meld. St. 34 (2015–2016): *Verdier i pasientens helsetjeneste - Melding om prioritering* til orientering.

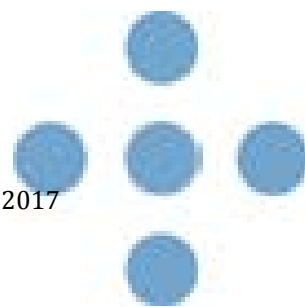
Bodø, den 17. januar 2017

Lars Vorland
Adm. direktør

Møtedato: 23. januar 2017
Arkivnr.:
2014/182-215/012

Saksbeh/tlf:
Karin Paulke, Helse Nord RHF

Sted/Dato:
Bodø, 16.1.2017



Sak 10-2017

Eventuelt