

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Helse Sør-Øst, Grev Wedels plass 5, Oslo
Tidspunkt: Mandag 21. oktober kl. 15:30 - 16:30
Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm,
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Dorthe Schultz, Strategi- og anskaffelsesavdelingen, OUS
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 150-19 Protokoll fra møte 23. september 2019. *Til godkjenning.*

Sak 151-19 Forslag ID2019_087 Canakinumab (Ilaris) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret). *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 152-19 Forslag ID2019_088_Brolucizumab (Beovu) til behandling av neovaskulær aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD), "våt AMD", hos voksne. *Til drøfting.*
- Sak 153-19 Metodevarsel ID2019_086 Intrakoronar litotripsi til behandling av koronararteriesykdom. *Til drøfting.*
- Sak 154-19 Metodevarsel ID2019_090 Ivosidenib til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktær akutt myelogen leukemi med isositrat dehydrogenase- 1 (DH-1) R132 mutasjon. *Til drøfting.*
- Sak 155-19 Metodevarsel ID2019_091 Humanfibrinogen (Fibryga) som substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel. *Til drøfting.*
- Sak 156-19 Metodevarsel ID2019_092 Brigatinib (Alunbrig) som førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). *Til drøfting.*
- Sak 157-19 Metodevarsel ID 2019_095 Gilteritinib til behandling av akutt myeloid leukemi (AML). *Til drøfting.*
- Sak 158-19 ID2018_004_Sykdomsmodifiserende behandling ved relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Innspill fra Roche og LMI. *Til drøfting*
- Sak 159-19 ID2017_100_Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon. Gjennomgang av status for arbeid med oppdrag ved Folkehelseinstituttet. *Til orientering*
- Sak 160-19 ID2017_059 Niraparib (Zejula) til behandling av kreft i eggstokk, eggleder og bukhinne. Foreslår å dele opp oppdrag i to deler. Notat fra Statens legemiddelverk. *Til drøfting.*
- Sak 161-19 ID2016_047 Alectinib (Alecensa) til andrelinjebehandling av ALK positiv ikke små-cellet lungekreft. Notat fra Statens legemiddelverk. *Til drøfting.*
- Sak 162-19 ID2019_084 Endoskopisk lungevolumreduksjon – revurdering. Notat fra Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 163-19 Eventuelt

Saksnummer 151-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_087_ Canakinumab (Ilaris) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret). (forslag)

Kort om metoden fra forslag:

- Forslagsstiller er Sykehus Levanger/Helse Nord Trøndelag HF
- En metode som foreslås å komme i tillegg til dagens tilbud, men kun for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig behandlings respons med anakinra eller ikke tolerere anakinra behandling grunnet bivirkninger.
- Behandling av pasienter med sJIA ved revmatologisk avdelinger som ikke har tilstrekkelig effekt av behandling med anakinra, glukokortikoider, eller NSAIDs eller bivirkninger.
- Hvis man estimerer en 10-20% behandlings svikt ved anakinra, vil behovet for canakinumabbehandling være maksimal 10-20 pasienter hvert år.
- Det er behov for utarbeidelse av nye retningslinjer. Det finnes ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av sJIA ved Helsedirektoratets eller Norsk Revmatologisk Forenings nettsider.
- Beslutningsforum for nye metoder innførte legemiddel til behandling av sJIA med anakinra den 25.02.19. Den metode vurderingen tar imidlertid ikke stilling til behandling av pasienter med sJIA som ikke oppnår respons til anakinra eller har bivirkninger med anakinra.
- Det bør tas stilling til hvis pasienter bør komme til en revmatologisk avdeling for administrasjon av canakinumab behandling for å sikre riktig bruk av medikament og «compliance».
- Det er viktig at metodevurdering gjennomføres fordi pasienter med sJIA som ikke har tilstrekkelig effekt av andre behandlinger kan ha alvorlig oppbluss av sJIA. Comparator er anakinra. Outcome er reduksjon i sykdoms aktivitet eller klinisk remisjon.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):

- Stills sykdom er en autoimmun revmatisk lidelse som inkluderer diagnosene systemisk idiopatisk juvenil artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD). sJIA er en form for barneleddgikt.
- En del av pasientene med sJIA opplever sykdomsaktivitet i en begrenset periode av livet og vil deretter avslutte behandlingen, mens andre pasienter vil leve med symptomer livet ut.
- I metodevurderingen av anakinra var vurderingen av relativ effekt mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab basert på en indirekte sammenligning, som ikke kunne demonstrere at det forelå vesentlige effektforskjeller mellom de tre biologiske behandlingsalternativene.
- Legemiddelverket er ikke kjent med at det foreligger studier av canakinumab som spesifikt inkluderer pasienter med behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra.
- Legemiddelverket støtter at det gjennomføres en metodevurdering av canakinumab til behandling av pasienter med sJIA med behandlingssvikt på eller intoleranse for anakinra.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

NYE METODER

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Canacinumab har vart godkjent lenge å bruke ut i forløp, slik at har oppfattet det som godkjent, både ved systemisk artritt og ved noen av febersyndromen. Det vill ikke bli mange pasienter. For noe kan metoden også fungere lettere en anakinra som er daglige injeksjoner. Anakinra som nylig ble godkjent i besluttningsforum- ble godkjent som første handsbehandling uten at først ha gitt prednisolon – noe som er svært annerledes.
Samlet vurdering / prioritering: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Har god erfaring med metoden. Det er en fordel at det kun er en månedlig injeksjon og at den ikke svir/er vond i motsetning til Kineret. Ser at trenger denne metoden i første omgang til de som er behandlingsrefraktære. Kan være aktuelt ved enkelte ekstremt sjeldne autoinflammatoriske monogene tilstander som vi foreløpig aldri har hatt noen av. Dette blir altså snakk om kanskje 1 ny pasientresept/år (trolig færre) for Helse Midt, men da er det derimot viktig at vi har det.
Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes – jfr egnethetsvurdering SLV

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjeseekretariatet:

- Foreligger ikke en nasjonale faglige retningslinje på området.
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

- Finansieringsansvaret hos RHF-ene siden 01.02.2019. Anakinra er metodevurdert til samme indikasjon og ønskelig at dette legemidlet som ble overført også blir vurdert.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☒

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Sykehus Levanger/Helse Nord Trøndelag HF

Navn på kontaktperson:

David John Stevens

Telefonnummer:

72836886

E-postadresse:

David.John.Stevens@stolav.no

Dato og sted:

050719 Trondheim

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Canakinumab for behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt etter behandlings svikt eller intoleranse for anakinra.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Bruk av canakinumab for behandling av oppbluss av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA). Canakinumab er et biologisk legemiddel til behandling av sJIA, Stills sykdom i voksen alder (AOSD), periodisk feber syndromer, og urinsyregikt.

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Det fins ingen helbredende behandling for sJIA. Behandlingsmålet er å redusere feber, artritt, smerte, og alvorlig organmanifestasjoner som serositter (perikarditt og pleuritt). Dagens tilbud for første linje behandling av sJIA er anakinra, en Interleukin-1 hemmer (IL-1 hemmer), glukokortikoider, eller NSAIDs. Canakinumab behandling er en metode som foreslås å komme i tillegg til dagens tilbud, men kun for pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig behandlings respons med anakinra eller ikke tolerere anakinra behandling grunnet bivirkninger.

Dagens praksis ved fortsatt sykdoms aktivitet av sJIA er å prøve andre syntetisk eller biologisk disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs), inkludert methotrexate, leflunamid, tocilizumab (IL-6 hemmer), og canakinumab (IL-1 hemmer). Canakinumab er en biologisk DMARD med godkjent indikasjon for behandling av sJIA og hemmer IL-1. Den reduserer sykdoms aktivitet av sJIA i randomised controlled trials (RCTs). Det henvises til preparatomtalen for utfyllende informasjon om behandling og sikkerhetsprofil for Canakinumab.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	☐	☒
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☒	☐
En sammenligning mellom flere metoder	☐	☒
Er metoden tatt i bruk?	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☒	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

Behandling av Canakinumab er tatt i bruk i andre Europeisk land og i USA. Viser til referanser

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- Legemiddel ☒
- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐
- Prosedyre ☐
- Screening ☐
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐
- Annet (beskriv) ☐

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | ☐ |
| Utredning og diagnostikk | ☐ |
| Behandling | ☒ |
| Rehabilitering | ☐ |
| Spesialisthelsetjenesten | ☒ |
| Primærhelsetjenesten | ☐ |

Behandling av pasienter med sJIA ved revmatologisk avdelinger som ikke har tilstrekkelig effekt av behandling med anakinra, glukokortikoider, eller NSAIDs eller bivirkninger.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☒ | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☒ | ☐ |

Canakinumab er en H-resept og helseforetak har finansieringsansvar.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

☐ ☒

Det finnes ikke nasjonale faglige retningslinjer for behandling av sJIA ved Helsedirektoratets eller Norsk Revmatologisk Forenings nettsider. Beslutningsforum for nye metoder har innført legemiddel til behandling av sJIA med anakinra den 25.02.19. Men den metode vurderingen tar ikke stilling til behandling av pasienter med sJIA som ikke oppnår respons til anakinra eller har medikamentell bivirkninger til anakinra.

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

☐ ☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Fagområde er Revmatologi. Pasienter med sJIA berøres. Canakinumab er også godkjent for behandling av Adult Onset Stills sykdom, periodisk feber syndromer, og urinsyregikt. Metode vurderingen kan derfor ha konsekvenser for pasienter med disse revmatologisk sykdommer også. Personell vil kunne tilby opplæring av injeksjons teknikk på samme måte som andre subkutane biologiske medisiner. Det bør tas stilling til hvis pasienter bør komme til en revmatologisk avdeling for administrasjon av canakinumab behandling for å sikre riktig bruk av medikament og «compliance».

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |
| Kostnadseffektivitet | ☒ |
| Organisatoriske konsekvenser | ☐ |
| Etiske | ☐ |
| Juridiske | ☐ |

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Pasienter med aktiv systemisk juvenil idiopatisk artritt som ikke har oppnådd kontroll av sykdommen, har alvorlig sykdoms oppbluss, eller har bivirkninger ved bruk av første valgs terapier bør ha mulighet for å kunne bruk canakinumab som en intervensjon for behandling av sykdommen. Comparator er anakinra. Outcome er reduksjon i sykdoms aktivitet eller klinisk remisjon.

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Det er viktig at metodevurdering gjennomføres fordi pasienter med sJIA som ikke har tilstrekkelig effekt av andre behandlinger kan ha alvorlig oppbluss av sJIA. Slike oppbluss kan resultere i langvarig og kostbare sykehus innleggelser grunnet perikarditt, pleuritt, feber, utslett, og artralgi. Pasienter med sJIA kan fortsette å ha sykdoms oppbluss i voksen alder hvor langtids sykmelding kan forventes og risiko for å falle ut av arbeidslivet er høy. I barna alder kan oppbluss gå utover deltagelse på skole og fritidsaktiviteter som er viktig for barnas sosial utvikling og fremtidig deltakelse i samfunnet som arbeidstaker.

I dagens praksis, hvis anakinra eller tocilizumab er ikke effektiv, er pasienter langvarig behandlet med glukokortikoider. Den medfører bivirkninger i form av obesitas, osteoporose med risiko for brudd, og diabetes.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlig tilstand.

Forventet effekt

Redusere sykdoms aktivitet i form av redusert feber, perikarditt, pleuritt, artralgi og utslett. Redusere risiko for ledd deformiteter og skader.

Sikkerhet

Canakinumab er immundempende og gir økt risiko for infeksjon. Hypersensitivetsreaksjoner er også rapportert og andre mindre alvorlige bivirkninger. Medisinen er godkjent for indikasjon SJIA og regnes som ikke mer risikabel enn andre biologisk DMARDs inkludert anakinra og tocilizumab.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Insidens av JIA er 15 per 100 000 barn per år. Insidens av systemisk JIA er cirka 10% av det tallet, dvs 1,5 per 100 000 barn per år. SSBs tall for barn under 18 år for 2019 (SSB.no) er cirka 1 100 000. Dvs årlig insidens av SJIA er like 16 barn hvor noen kan forventes effekt av første valgs behandling med andre legemidler.

Undertegnende har konferert med barna revmatolog ved St. Olavs som estimere at JIA prevalens i Norge er cirka 1500 og at SJIA utgjør cirka 4% som vil si 60 pasienter. I Helse Midt Norge estimeres det cirka 6-8 barn har SJIA og behandlingssvikt ved anakinra regnes til cirka 10-20%. Det vil si en årlig behov for cirka 12 pasienter.

I kapittel 5 av metodevurdering 2018-08803 under Budsjettkonsekvenser er det gjort en kostnadsanalyse for anakinra, hvor det antas at ca. 100 pasienter med SJIA i Norge kan ha behov for behandling med anakinra. Man antar at mest parten av pasienter med SJIA vil ha god respons til anakinra og at få pasienter vil ha behov for canakinumab. Hvis man estimere en 10-20% behandlings svikt ved anakinra, vil behovet for canakinumab behandling være maksimal 10-20 pasienter hvert år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Canakinumab er en kostbar medisin og vil ha effekt på budsjett for helseforetaket. Første valgs behandling med NSAIDs, glukokortikoider, og anakinra og deretter tocilizumab burde ha vært forsøkt før vurdering av indikasjon for canakinumab.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Det er behov for utarbeidelse av nye retningslinjer. Det er ikke nasjonale faglig retningslinjer for behandling av SJIA i Norge. American College of Rheumatology publisert i 2013 en artikkel med «Treatment pathways» for pasienter med aktiv SJIA hvor canakinumab er anbefalt dersom det er fortsatt sykdoms aktivitet etter behandling med anakinra, glukokortikoider, eller NSAIDs.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

1. 2013 Update of the 2011 American College of Rheumatology Recommendations for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis. ARTHRITIS & RHEUMATISM Vol. 65, No. 10, October 2013, pp 2499–2512
 2. Ruperto, et al. Two Randomized Trials of Canakinumab in Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. N Engl J Med 2012; 367:2396-2406
 3. Nordal, E., et al. Incidence and predictors of Uveitis in juvenile idiopathic arthritis in a Nordic long-term cohort study. Pediatr Rheumatol Online J. 2017; 15: 66
 4. Metodevurdering 2018-08803. 21-01-2019
 5. Canakinumab preparatomtale
 6. European Medicines Agency. EPAR summary for the public: EMA/146419/2017, EMEA/H/C001109.

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Novartis er produsenten av canakinumab. Markedsføring navn av legemiddel er Ilaris.

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Legemiddel er allerede markedsført i Norge og er en H-resept siden februar 2019.

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller har ingen økonomiske interesser i saken.



Bestilling nr ID2019_087

Tittel på bestillingen: Canakinumab til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt på eller intoleranse for anakinra.

Canakinumab (Ilaris) til behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) etter behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra (Kineret).

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Canakinumab (Ilaris) fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) i 2009, godkjent til behandling av cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS). I 2013 ble indikasjonsområdet utvidet til å også omfatte behandling av systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA), og i 2016 ble det også godkjent til behandling av Stills sykdom i voksen alder (AOSD). Canakinumab er ikke tidligere metodevurdert for noen av de godkjente indikasjonene.

Godkjent aktuell indikasjon er følgende:

Stills sykdom: Behandling av aktiv Stills sykdom, inkl. Stills sykdom i voksen alder (AOSD) og systemisk juvenil idiopatisk artritt (sJIA) hos pasienter ≥ 2 år, hvor NSAID og systemiske kortikosteroider ikke har gitt tilfredsstillende respons. Canakinumab kan gis som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat.

Stills sykdom (sJIA og AOSD)

Stills sykdom er en autoimmun revmatisk lidelse som inkluderer diagnosene systemisk idiopatisk juvenil artritt (sJIA) og Stills sykdom i voksen alder (AOSD). sJIA er en form for barneleddgikt som karakteriseres av høy og svingende feber, utslett, leddbetennelse og kraftig betennelse i forskjellige organer. Pasientene får gjerne feber én eller to ganger om dagen, som ofte ledsaget av laksefarget utslett på kroppen. Andre symptomer inkluderer muskelsmerter, forstørret lever, milt eller lymfeknuter, samt betennelse i hinnen rundt hjertet og lungene. Hos 20–50 % av pasientene vil sykdommen vedvare inn i voksenlivet.

Sykdomsbildet ved AOSD er generelt likt sJIA, med svingende feber, utslett, leddsmerter og faryngitt som de vanligste symptomene. AOSD er en svært sjelden tilstand, med en estimert insidens på 1,5 per 100 000–1 000 000 mennesker. sJIA og AOSD har tidligere blitt ansett som to separate diagnoser, men det er i dag en økende aksept for at disse to faktisk er samme sykdom, som skilles kun av hvilken alder de inntreffer ved.

I metodevurderingen av anakinra, estimerte Legemiddelverket at under 100 barn lever med sJIA i Norge, og at det diagnostiseres omkring 15 nye tilfeller hvert år, og at antallet pasienter med AOSD i Norge er lavere enn 50.

Dagens behandling

Det fins i dag ingen helbredende behandling av pasienter med sJIA, og den eksisterende behandlingen har primært som formål å dempe symptomer. Den primære behandlingen av disse pasientene består i hovedsak av NSAIDs, systemiske kortikosteroider og eventuelt intraartikulære injeksjoner med kortikosteroider. Pasienter som ikke oppnår fullgod sykdomskontroll med NSAIDs eller glukokortikoider kan være aktuelle for behandling med biologiske legemidler. Førstevalget blant de biologiske behandlingsalternativene er anakinra (Kineret®), som ble besluttet innført i spesialisthelsetjenesten i februar 2019. Tocilizumab (RoActemra®) er også et aktuelt biologisk behandlingsalternativ, og er rangert i gjeldende anbefalinger fra LIS TNF/BIO-anbudet. Det gjeldende forslaget omfatter canakinumab til



behandling med pasienter med SJIA, etter behandlingssvikt på eller intoleranse for anakinra. Forslaget angir at også tocilizumab bør være forsøkt før behandling med canakinumab vurderes.

Kliniske studier av canakinumab

Den kliniske effekten av canakinumab mht. reduksjon av sykdomsaktivitet hos pasienter med SJIA er demonstrert i flere studier¹². I metodevurderingen av anakinra var vurderingen av relativ effekt mellom anakinra, tocilizumab og canakinumab basert på en indirekte sammenligning, som ikke kunne demonstrere at det forelå vesentlige effektforskjeller mellom de tre biologiske behandlingsalternativene. Legemiddelverket er ikke kjent med at det foreligger studier av canakinumab som spesifikt inkluderer pasienter med behandlingssvikt eller intoleranse for anakinra.

Forbruk av canakinumab

Ifølge tall fra reseptregistret har det vært en jevn økning i forbruket av canakinumab fra 6 pasienter i 2013 til 37 pasienter i 2018. Omsetningen har økt tilsvarende i samme periode fra 5,6 millioner NOK i 2013 til 42,6 millioner NOK i 2018. Det er imidlertid ikke kjent hvor stor andel av disse pasientene som får behandling med canakinumab mot SJIA, ettersom canakinumab er godkjent til behandling av flere sykdommer.

Pasientpopulasjon i henhold til innsendt forslag

I det innsendte forslaget er det estimert av om lag 10–20 % av alle pasienter med SJIA opplever behandlingssvikt eller intoleranse på anakinra, og at dette tilsvarer maksimalt 10–20 nye pasienter hvert år. En del av pasientene med SJIA opplever sykdomsaktivitet i en begrenset periode av livet og vil deretter avslutte behandlingen, mens andre pasienter vil leve med symptomer livet ut.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

1 hetteglas med 150 mg canakinumab: 131 365,50 NOK

I metodevurderingen av anakinra ble gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad canakinumab til behandling av SJIA estimert til ca. 1,5 millioner per pasient.

Ved AOSD ble gjennomsnittlig årlig legemiddelkostnad estimert til ca. 2,7 millioner NOK.

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Indikasjon SJIA godkjent av EMA i 2013. Indikasjon AOSD godkjent av EMA i 2016.

Leveringstid:

Tilgjengelig på det norske markedet i dag.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Legemiddelverket støtter at det gjennomføres en metodevurdering av canakinumab til behandling av pasienter med SJIA med behandlingssvikt på eller intoleranse for anakinra.

¹ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1205099>

² https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ilaris-h-c-1109-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_087

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Anakinra er metodevurdert til samme indikasjon og ønskelig at dette legemidlet som ble overført også blir vurdert

Saksnummer 152-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_088_Brolucizumab (Beovu) til behandling av våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne (forslag og metodevarsel)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er produsent, Novartis Norge AS
- Brolucizumab hører til gruppen legemidler klassifisert som VEGF hemmer og er indisert for behandling av våt AMD hos voksne
- Våt AMD behandles i dag med VEGF-hemmerne Eylea og Lucentis. I tillegg benyttes kreftlegemiddelet Avastin utenfor indikasjon. Brolucizumab vil være et supplement til dagens behandlingstilbud.
- Det er ingen offisielle data på antall behandlede våt AMD pasienter i Norge. Likevel er det estimert at 2,5% av populasjonen over 65 år har våt AMD. Dette tilsvarer omtrent 23 000 pasienter i Norge.
- MT fra EMA forventes H1 2020.
- Det bør gjøres en forenklet metodevurdering for brolucizumab sammenliknet med relevant komparator. Novartis foreslår at SLV vurderer metoden basert på en kostnadsminimeringsanalyse forberedt av Novartis Norge AS der aflibercept (Eylea) blir benyttet som komparator.

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metodevarselet fra Statens legemiddelverk var ferdigstilt først 19. september og er derfor ikke sendt ut for innspill. Siden forslaget ble sendt inn i august velger vi å ta med saken nå.
- Tittel metodevarsel: *Brolucizumab til behandling av våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD).*
- Metoden omfatter nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Våt AMD utgjør omtrent 20% av all AMD. I metodevurdering av Lucentis til behandling av våt AMD i 2012 ble det antatt en populasjon i Norge i størrelsesorden 15 000 – 24 000. Tallene er ikke oppdatert.
- Pågår en fase III-studie som er estimert avsluttet september 2020.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

NYE METODER

Innspill:

Det er usikkert om resultatene med færre injeksjoner for brolucizumab kan overføres til kliniske forhold da man stort sett bruker «treat and extend» protokoller i behandlingen av AMD i Norge. Videre virker det å være større andel okulære komplikasjoner, i hovedsak uveitt som ikke må underslås.

Vår kliniske erfaring tilsier at til tross for at man kan finne små forskjeller mellom medikamentene i RCT der man ser på gjennomsnitt virker det å være pasientrelaterte individuelle forskjeller på behandlingsrespons. En del pasienter responderer godt på Avastin, mens andre bedre på Eylea eller Lucentis. Slike forskjeller vil ikke kunne avdekkes i vanlige RCT. Vi har også pasienter som har fått uveittreaksjon på medikamenter som begrenser mulighetene for behandling. Det vil derfor, forutsett at brolucizumab har en akseptabel komplikasjonsrate og effekt, være nyttig å få ytterligere ett alternativt medikament for behandling av AMD.

Et viktig moment vil være kostnader. Det påpekes derfor at det er vanlig praksis i Norge å splitte dosene (i hovedsak ved apotek), som har stor innvirkning på kostnader og må inkluderes i kostnadsvurderingen. Ett glass Avastin kan splittes i mange enkelt doser og Eylea splittes i 2-3 doser pr ampulle. Dette reduserer kostnadene betydelig. Det er gjort et stort kvalitetssikringsarbeid ved øyeavdelingen Ullevål for å validere effekt og holdbarhet for splittede doser. Tilsvarende må evt utføres for brolucizumab, samt at det må ta hensyn til volum i ampulle for å kunne sammenlikne pris.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill:

Av bakgrunnsinformasjonen forstår at firma ønsker at det gjøres en kostnadsanalyse som sammenlikner deres nye medikament, Beovu, mot Eylea. De legger fase III-studiene HAWK og HARRIER til grunn.

Av to hovedgrunner vil en slik kostnadsanalyse ikke reflektere den virkelige situasjonen i Norge:

- 1) Ved omtrent halvparten av injeksjonene i Norge benyttes ikke Eylea (aflibercept), men Avastin (bevacizumab), som er et langt billigere «off-label» anti-VEGF-preparat enn Eylea. Avastin er i review-litteratur funnet å være det mest kostnadseffektive anti-VEGF-alternativet (se vedlegg). Eylea er på sin side et typisk andrevalg i tilfeller der Avastin ikke har ønsket klinisk effekt.
- 2) HAWK/HARRIER-studiene baserer seg på fikserte behandlingsintervaller – for Eylea hver 8. uke og for Beovu hver 8. eller 12. uke. Den vanlige behandlingsformen i Norge er imidlertid et individualisert behandlingsintervall, uavhengig av hvilket medikament som benyttes. Om det finnes en forskjell i individualisert behandlingsintervall mellom Eylea og Beovu, er foreløpig ukjent. Sannsynligvis vil det i løpet av noen år komme kliniske studier som forteller mer om dette.

Det relevante spørsmålet for Norge er altså: er Beovu eller Eylea det mest kostnadseffektive *andrevalget* ved behandling av våt AMD? Foreløpig foreligger det neppe gode nok data til å besvare dette spørsmålet nøyaktig.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ligger hos RHF-ene fra 1.11.2019.

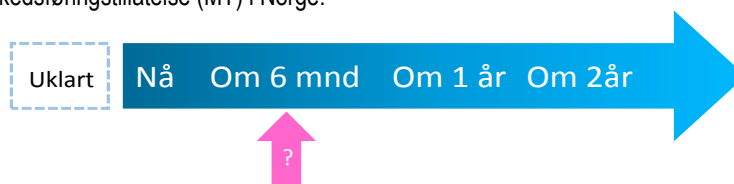


Brolucizumab til behandling av våt aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD)

Type metode: Legemiddel
Område: Øye, AMD
Virkestoffnavn: Brolucizumab
Handelsnavn:
ATC-kode: S01LA06
MT søker/innehaver: Novartis (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Brolucizumab er en humanisert del av et antistoff som fester seg til vaskulær endotel vekstfaktor (VEGF), og hemmer dermed VEGF-A. Inhibition of the VEGF pathway has been shown to inhibit the growth of neovascular lesions, resolve retinal edema and improve vision in patients with chorioretinal vascular diseases. Dette legemidlet administreres intravitrealt (1,2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Våt AMD kjennetegnes av tap av sentralsynet, ofte kombinert med metamorfopsier. Symptomene kan oppstå relativt akutt. Våt AMD kjennetegnes av nydannende/neovaskulære kar i choroidea eller retina. Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) spiller en sentral rolle i utviklingen av disse karene. Alle former for våt AMD kan gi irreversible fibrotiske arforandringer.

Forekomst og alvorlighetsgrad av AMD øker med alderen, våt AMD utgjør omtrent 20 % av all AMD. I en amerikansk studie oppgis AMD-prevalensen å være 1,6 % i alderen 52-64 år og 11 % i alderen 65-74 år. AMD er den hyppigste årsaken til svaksynthet og blindhet i den vestlige verden (2,3). I metodevurdering av Lucentis til behandling av våt AMD i 2012 ble det antatt en populasjon i Norge i størrelsesorden 15 000-24 000 (6). Tallene er ikke oppdatert.

Dagens behandling

Våt AMD behandles med intravitreale injeksjoner med vascular endothelial growth factor (VEGF)-hemmer, dvs. monoklonale antistoff mot alle VEGF-A isoformer. I enkelte tilfeller kan kombinasjonsbehandling med fotodynamisk terapi og intravitreal VEGF-hemmer med/uten kortikosteroider vurderes ved manglende respons på monoterapi. Fotodynamisk terapi utgjør imidlertid en risiko for iskemi/atrofi og tap av funksjon (3).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert en relevant internasjonal metodevurdering (4).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,2,5).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Personer over 50 år med diagnostisert våt AMD og som fikk anti-VEGF-injeksjoner N = 500	Brolucizumab 6 mg/0,05 ml intravitrealt injeksjon administrert hver 4. uke fra baseline (uke 0) til uke 48	Aflibercept 2 mg/0,05 ml intravitrealt injeksjon administrert hver 4. uke fra baseline (uke 0) til uke 48	Change in Best Corrected Visual Acuity (BCVA) from Baseline at Week 52	MERLIN, NCT03710564 , fase III	Estimert avsluttet september 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt virkestoff.
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. *Brolucizumab*. (20. juni 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 31. juli 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/brolucizumab/>
2. *Orientering om nytt legemiddel: Brolucizumab*. (09. juli 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros.
3. Helsebiblioteket, hentet 29.08.2019 fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/oftalmologi/retina/aldersrelatert-makuladegenerasjon-amd#Epidemiologi>
4. Sjögren P, et al. (2017). *Efficacy and safety of intraocularly administered vascular endothelial growth factor inhibitors for macular disease*. (Regional activity-based HTA 2017:96). Göteborg: Region Västra Götaland.
5. *Brolucizumab (ESBA1008; RTH258) for neovascular age-related macular degeneration (nAMD)*. (2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
6. https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/L/Lucentis_v%c3%a5t_AMD_2012.pdf

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Novartis Norge AS

Navn på kontaktperson:

Kari Rolfsjord

Telefonnummer:

+47 41637680

E-postadresse:

kari.rolfsjord@novartis.com

Dato og sted:

15.8.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Brolucizumab (Beovu®) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne, her omtalt som «våt AMD».

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Brolucizumab hører til gruppen legemidler klassifisert som vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) hemmer og er indisert for behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne.

Behandlingen er en humanisert enkeltkjedet Fv antistoff-fragment hemmer av vaskulær endotelvektfaktor A (VEGF-A) som forhindrer binding av VEGF til reseptorene VEGFR1 og VEGFR2.

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Våt AMD behandles i dag med VEGF-hemmerne Eylea  (aflibercept) og Lucentis  (ranibizumab). I tillegg benyttes kreftlegemiddelet Avastin  (bevacizumab) utenfor indikasjon.

Brolucizumab vil være et supplement til dagens behandlingstilbud innen våt AMD og vil kunne erstatte tilgjengelige behandlingstilbud for pasienter i den aktuelle pasientpopulasjonen.

Pasienter som har nedsatt syn på grunn av våt AMD f r et bedre og mer stabilt skarpsyn ved injeksjon av VEGF-hemmer og må motta gjentakende injeksjoner for   opprettholde effekten.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	☒	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☐	☒
En sammenligning mellom flere metoder	☐	☒
Er metoden tatt i bruk?	☐	☒
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☐	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

N/A

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Hvis metoden er CE-merket:

N/A

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐
- Prosedyre ☐
- Screening ☐
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐
- Annet (beskriv) ☐

N/A

6. Metodens bruksområde:

Forebygging	☐
Utredning og diagnostikk	☐
Behandling	☒
Rehabilitering	☐
Spesialisthelsetjenesten	☒
Primærhelsetjenesten	☐

Behandling av våt AMD skjer primært i spesialisthelsetjenesten og i private klinikker med RHF-avtale.

7. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?	☐	☒
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	☒	☐

Spesialisthelsetjenesten har finansieringsansvaret for behandlinger i samme terapiområde (aflibercept og ranibizumab).

Innkjøp av disse legemidlene skjer primært gjennom Sykehusinnkjøp, Divisjon Legemidlers anbud «LIS 01», også kjent som «Hovedanbudet». Hvert helseforetak avgjør selv hvilke behandlinger de ønsker å kjøpe inn. Det eksisterer ikke et separat spesialistanbud for VEGF-hemmere.

Novartis ønsker en snarlig avklaring på spørsmålet om hvordan Sykehusinnkjøp, Divisjon Legemidler (LIS) planlegger å gjøre innkjøp av brolucizumab. LIS har nevnt at det potensielt kan etableres et eget anbud for våtAMD-produkter.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja Nei

☐ ☒

N/A

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja Nei

☐ ☒

N/A

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Foreslått metode tilhører fagområdet oftalmologi. Det forventes ikke at introduksjon av brolocizumab vil berøre eller medføre særskilte konsekvenser for pasienter eller pårørende utover å representere et nytt behandlingsalternativ for pasienter med våtAMD.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- | | |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☒ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |
| Kostnadseffektivitet | ☒ |
| Organisatoriske konsekvenser | ☐ |
| Etiske | ☐ |
| Juridiske | ☐ |

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Det bør gjøres en forenklet metodevurdering for brolocizumab sammenlignet med relevant komparator. Novartis foreslår at Statens legemiddelverk vurderer metoden basert på en kostnadsminimeringsanalyse forberedt av Novartis Norge AS der aflibercept (Eylea®) blir benyttet som komparator. Aflibercept er også anvendt som komparator i fase III studiene HAWK (1) and HARRER (2).

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

Beovu® (brolocizumab) er en ny behandling målrettet våtAMD og har egenskaper som skiller seg fra dagens behandlingstilbud.

Brolocizumab formuleres i konsentrasjoner på 120 mg / ml, og en 50 ul injeksjon av brolocizumab vil gi en molar dose omtrent 11 ganger høyere enn aflibercept 2 mg og 22 ganger høyere enn ranibizumab 0,5 mg. Dette forventes å gi fordeler i behandlingen av våt AMD:

- En lav molekylvekt og høy konsentrasjonsgradient mellom glasslegemet og netthinnen bidrar til bedre medikamentdistribusjon til målsettingsområdet, og bidrar til rask og effektiv kontroll av sykdomsaktiviteten.
- I tillegg vil bruk av en dose med høyere molaritet føre til at legemiddelkonsentrasjonen opprettholdes i en lengre periode, og medfører en potensielt mer langvarig effekt, samtidig som frekvensen og belastningen av behandlingen, samt behov for oppfølging reduseres.
- Monitorering av sykdomsaktiviteten for våtAMD pasienter er basert på regelmessige øyeundersøkelse der forekomst av væske i retina vurderes. I fase III studiene (HAWK og HARRER) ble det vist at pasienter behandlet med Brolocizumab hadde signifikant mindre sykdomsaktivitet etter opptitreringsfase sammenlignet med aflibercept. Dette vil redusere sykdomsbyrden for pasienter med våt AMD.

14. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Novartis foreslår at det gjøres en kostnadsminimeringsanalyse for Beovu® (brolucizumab) mot Eylea® (aflibercept). Det er som regel ikke nødvendig å beregne alvorlighet ved slike analyser. Novartis foreslår at analysen inkluderer systematiske litteratursøk mht. relativ effekt, men ikke mht. livskvalitetsvekter.

Metodevurdering av Eylea® (komparator) ble gjort før alvorlighetsberegninger ble introdusert. Likevel legger Novartis til grunn et estimat ved å se på gjennomsnittsalderen fra studiene HAWK og HARRIER som er 75,8 år (76 år).

Med 76 år som gjennomsnittsalder er forventede gjenværende QALYs 9. I Eyleas metodevurdering gir behandlingen en QALY-gevinst på 3,515. Merk at dette er diskonterte QALYs og at det er udiskonterte som skal brukes i APT-beregninger (i.e. beregningen blir overestimert).

APT = 9-3,515

APT = 5,485

Forventet effekt

Effektdata bygger på studiene HAWK (1) and HARRIER (2), begge dobbelmaskerte, 2-årige randomiserte studier der brolucizumab ble sammenlignet med aflibercept. Studiene ble utført i Nord-, Sentral- og Sør-Amerika, Europa, Asia, Australia og Japan på tilsammen 408 studiesteder.

Brolucizumab demonstrerte ikke underlegenhet sammenlignet med aflibercept i BCVA (best corrected visual acuity/synsskarphet) endring fra baseline (least squares (LS)) gjennomsnitt +6,6 (6 mg) og +6,1 (3 mg) bokstaver med brolucizumab vs. +6,8 bokstaver med aflibercept (HAWK); +6,9 (brolucizumab) 6 mg vs. +7,6 (aflibercept) bokstaver (HARRIER); $P < 0,001$ for hver sammenligning. Mer enn 50% av brolucizumab-behandlede 6 mg øyne opprettholdt ved q12w dosering til uke 48 (56% HAWK og 51% HARRIER). Ved uke 16 etter identisk behandling, hadde færre brolucizumab 6 mg-behandlede øyne sykdomsaktivitet sammenlignet med aflibercept i HAWK (24,0% vs. 34,5%; $P=0,001$) og HARRIER (22,7% vs. 32,2%; $P=0,002$).

Større reduksjon i retinatykkelse i underfelt fra start til uke 48 ble observert med brolucizumab 6 mg vs. aflibercept in HAWK (LS gjennomsnitt – 172,8 μm vs. – 143,7 μm ; $P=0,001$) og HARRIER (LS gjennomsnitt – 193,8 μm vs. 143,9 μm ; $P= <0,001$). Resultater for anatomisk retinalvæske favoriserte brolucizumab over aflibercept.

Sikkerhet

Sikkerhetsdata bygger på studiene HAWK (1) and HARRIER (2).

Studiene viste at brolucizumab var generelt godt tolerert, okulære og ikke-okulære bivirkningsrater var tilsvarende aflibercept for begge studier. Den mest vanlige okulære bivirkningen var konjunktival blødning og redusert synsstyrke. Bivirkninger av interesse inkluderte uveitt og iritt (2,2% for begge) med brolucizumab 6 mg sammenlignet med 0,3% og 0% med aflibercept 2 mg i HAWK; tilsvarende rate i HARRIER var <1% for både uveitt og iritt. Over 90% av tilfellene med uveitt og iritt var milde til moderate og ble behandlet med kortikosteroider eller betennelsesdempende behandling. De fleste ble behandlet uten tegn til følgetilstander.

Forekomst av økt okulært trykk var tilsvarende brolucizumab som aflibercept (2,5% mot 3,2% (HAWK) og 2,2% mot 2,4% (HARRIER)).

Forekomsten av alvorlige bivirkninger var lav i begge studier; ingen bivirkninger skjedde i >1% av øyene. En skjevdeling av uvetitt som alvorlig bivirkning for brolucizumab og aflibercept var observert i begge studier, og en skjevdeling av edoftalmitt som alvorlig bivirkning var også observert i HAWK, men samtidig var det svært få rapporterte tilfeller.

Andelen øyne med et tap på ≥ 15 bokstaver ved uke 48 var balansert i alle behandlinger. Insidensen av ikke-okulære arterielle trombo-emboliske bivirkninger og død var konsistente for studiearmene i begge studier. For komplett oversikt over sikkerhetsdata se referanse 2.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er ingen offisielle data på antall behandlede våtAMD pasienter i Norge. Likevel er det estimert at 2,5% av befolkningen over 65 år har våtAMD (5). Dette tilsvarer omtrent 23 000 pasienter i Norge. I en dansk studie er det vist at rundt halvparten av våtAMD pasientene er behandlet med anti-VEGF, som tilsvarer 12 000 pasienter (6).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det forventes ikke økt ressursbruk i helsetjenesten som følge av introduksjon av denne metoden. Pasientpopulasjonen vil ikke vokse som følge av introduksjon av metoden.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

I Norge tilbys injeksjoner med VEGF-hemmere for våt AMD ved alle landets øyeavdelinger samt i private klinikker med RHF-avtale. Prosedyrene varierer noe fra sted til sted fordi det ikke finnes nasjonale retningslinjer for diagnostisering, forebygging eller behandling av våt AMD (3).

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307682>
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434328>
3. <https://www.fhi.no/publ/2015/synet-blir-bedre-med-vegf-hemmer-hos-personer-som-har-aldersrelatert-makula/>
4. [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(18\)33018-5/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(18)33018-5/fulltext)
5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642012002539?via%3Dihub>
6. Høeg TB, Ellervik C, Buch H et al. Danish Rural Eye Study: Epidemiology of adult visual impairment. Ophthalmic Epidemiol 2016;23:53-62.

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Novartis Norge AS

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

Markedsføringstillatelse fra EMA forventes H1 2020.

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller er produsent av metoden omtalt i dette forslaget.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_088

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Kan gjøres forenklet vurdering

Saksnummer 153-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_086 Intrakoronar litotripsi behandling av koronararteriesykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Produsent av metoden - Shockwave C2 - er Shockwave Medical Inc.
- CE-merket i 2017 for koronar bruk.
- Folkehelseinstituttet skriver at ifølge produsent er metoden benyttet ca. 80 ganger i Norge i løpet av det siste året.
- Metoden er en videreutvikling av konvensjonell koronar behandling med ballongkateter (PCI-perkutan koronar intervensjon). Metoden påstås både å forenkle prosedyren og gi større sikkerhet og bedre resultater i gamle, forkalkede og / eller harde forsnevninger i koronararteriene.
- Metoden går ut på å at et ballongkateter med integrerte elektroder føres inn i koronararterier, hvor det er innsnevninger, og gir sjokkbølger (litotripsi) som bryter ned kalkavleiringer på innsiden av blodkaret. Etter litotripsibehandlingen kan foretrukket intervensjon f.eks stentimplantasjon finne sted.
- Det utføres rundt 12000 PCI-behandlinger i Norge årlig. PCI av forkalkede og / eller harde forsnevninger er assosiert med dårligere resultater.
- Tilsvarende metode med en annen indikasjon var foreslått for nasjonal metodevurdering ([ID2016_008](#)), men ble avsluttet da firma ikke leverte inn dokumentasjon.
- Ingen relevante systematiske oversikter for koronar bruk er identifisert
- NICE har metoden under vurdering, men det er uklart om dette gjelder et mer omfattende metodevarsel eller en metodevurdering. Publiseringsdato ikke fastsatt.
- Folkehelseinstituttet mener metoden kan være aktuell for hurtig metodevurdering. De skriver at metoden har en kommersiell produsent og det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Intrakoronar litotripsi (Shockwave) er en av de store gjennombrudd siste året. Teknologien er enkel og intuitiv. Metoden dilaterer stenoser som andre ballonger, men på et lavt trykk og kontrollert ved hjelp av ultralydbursts. Kalkede lesjoner som tidligere vanskelig lot seg dilatere, selv med superhøytrykks-ballonger (-40 bar), får vi nå behandlet greit. Metoden er allerede tatt i bruk og ser det dermed ikke som et aktuelt alternativ og ikke ha denne metoden som en del av verktøyene. Mener derfor utredning er unødvendig.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: PCI operatører prøver så langt det lar seg gjøre å implantere koronare stenter direkte uten forbehandling med ballonger eller annet utstyr. I noen tilfeller er imidlertid stenosen så hard

NYE METODER

pga. kalkavleiringer at man enten må blokke opp med ballong, borre opp med diamantbor (Rotablator) eller forsøke litotripsi (Shockwave). Metoden litotripsi (Shockwave) har interesser for PCI operatører, men vil aldri få en stor plass i virksomheten. Dokumentasjonen er nok ganske sparsom slik at en metodevurdering vil være lite hensiktsmessig. Metoden anses som et potensielt nyttig verktøy i spesielle tilfeller.

Samlet vurdering / prioritering: Drøftes i møtet.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: De fleste invasive sentre i Norge bruker metoden. Metoden brukes til pasienter som ellers ofte blir behandlet med «rotablator» hvor det benyttes et diamantbor. Metoden bør ses nærmere på og fagmiljøet er allerede ganske overbevist om at dette er det beste behandlingsalternativet for en liten gruppe pasienter med svært forkalkede kar. Per i dag vil en ikke finne resultater fra randomiserte studier, men kasuistikker og mindre pasientserier.

Metodens status i fagmiljøet per i dag:

- Enklere prosedyre enn rotablator.
- Mindre risiko enn rotablator.
- Metoden oppleves som effektiv med relativ høy suksessrate for de med erfaring med metoden.
- Ikke alle lesjoner kan behandles og rotablator vil fortsatt være nødvendig for enkelte pasienter.
- ShockWave katetre er dyre (>20.000 pr stk). Må sammenlignes med kostnader rotablator (borr er også dyre).

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Intrakoronar litotripsi (Shockwave C²) ved behandling av koronararteriesykdom

Type metode	Utstyr
Område	Hjerte og kar
Generisk navn	Intrakoronar litotripsi system – spesiell ballongkateter, generator og kontaktkabel
Produktnavn	Intravascular Lithotripsy (IVL) System
Produsenter	Shockwave Medical Inc
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten
Status for bruk og godkjenning	
Ifølge informasjon fra leverandøren har koronar litotripsi fått bred nasjonal etablering og har vært brukt opp til ca 80 ganger i Norge i løpet av det siste året. CE-merket i 2017 for koronar bruk.	
Beskrivelse av den nye metoden	
Metoden er en videreutvikling av konvensjonell koronar behandling med ballongkateter (PCI-perkutan koronar intervensjon) og påstås både å forenkle prosedyren og gi større sikkerhet og bedre resultater i gamle, forkalkede og / eller harde forsnævninger i koronararteriene. Integrerte elektroder i ballongkateteret gir sjokkbølger (litotripsi) som bryter ned kalkavleiringene på innsiden av blodkaret. Kateteret er koblet til en spesiell litotripsigenerator via en kontaktkabel. Etter litotripsibehandlingen kan foretrukket intervensjon, for eksempel stentimplantasjon, finne sted.	
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	
Åreforkalkning eller aterosklerose er en prosess som fører til forsnævring av arterier, inkludert koronararteriene. I koronararteriene fører det til hjertekrampe, 15000-20000 nye tilfeller i året i Norge, og hjerteinfarkt. Det er flere risikofaktorer som spiller en rolle, slik som høyt blodkolesterol, genetiske faktorer, høyt blodtrykk, røyking, overvekt m.fl. Kateterundersøkelse av koronararteriene, som foregår under røntgengjennomlysning, kan vise tilstopninger eller forsnævninger. PCI utføres vanligvis i forbindelse med kateterundersøkelsen. Det utføres årlig rundt 12000 PCI-behandlinger i Norge (1).	
Dagens behandling	
Livsstilsendringer er basis i forebygging og behandling av aterosklerose. Medikamenter blir ofte aktuelle for å redusere risiko. På mistanke om symptomgivende forsnævring i koronararteriene eller ved hjerteinfarkt blir kateterundersøkelse og PCI ofte tilbudt (1). PCI av forkalkede og / eller harde forsnævninger er assosiert med dårligere resultater (2).	
Dokumentasjonsgrunnlag	
Metodevurderinger -norske	
- Tilsvarende teknologi men med en annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2016_008 , oppdatert 06.2019).	
Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale	
- Ingen relevante systematiske oversikter for koronar bruk identifisert. - National Institute for Health and Care Excellence (NICE) har metoden under vurdering, men uklart om dette gjelder et mer omfattende metodevarsel eller en metodevurdering. Dette har ennå ikke en publiseringsdato.	
Metodevarsler	
- Ingen relevante identifisert	
Kliniske studier	
Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere kliniske studier på effekt og sikkerhet og én prospektiv, multisenter studie med planlagte resultater i 2022, alle disse er finansiert av produsenten.	
Aspekter relevante for metodevurdering	
Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒

Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☒	
Kostnader / Ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	
Hva slags metodevurdering kan være aktuell		
Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☒	Metoden har en kommersiell produsent og det er begrenset behov for å vurdere metoden opp mot mer enn en komparator
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☐	
Hovedkilder til informasjon		
1. Store Medisinske Leksikon – PCI (2018). Hentet 12.08.2019 fra https://sml.snl.no/PCI 2. Kassimis G, et al. (2019). How should we treat heavily calcified coronary artery disease in contemporary practice? <i>Cardiovasc Revasc Med.</i> doi: 10.1016/j.carrev.2019.01.010.		
Første varsel	12.08.2019	
Siste oppdatering	12.08.2019	

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_086

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Saksnummer 154-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_090 Ivosidenib - Behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktær akutt myelogen leukemi med isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1) R132 mutasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA og har MT i USA.
- Er tilkjent orphan drug designation.
- Til behandling av voksne med relapsert eller refraktær akutt myelogen leukemi (AML) hvor det har oppstått R132-mutasjoner i enzymet IDH-1.
- Ivosidenib virker ved å hemme det muterte IDH-1-enzymet.
- Om lag 6-10% av voksne med AML har mutasjoner i IDH-1-genene, dette utgjør om lag 10-15 pasienter i året. Tilstanden har dårlig prognose.
- Ivosidenib administreres peroralt.
- Det er identifisert et pågående internasjonalt prosjekt, og det foreligger en fase I-studie som er estimert avsluttet mai 2021. Det er publisert en artikkel i NEJM fra juni 2018.
- Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer, inkludert AML.
- Legemiddelverket foreslår en kostnad-nytteanalyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Dette blir et kostnad-nytte-spørsmål. St. Olavs prøver nå å bli med på studier av disse legemidlene i 1. linje hos unge pasienter i kombinasjon med tung kjemoterapi i HOVON-samarbeidet. Virkestoffene kan egne seg til behandling av eldre pasienter med visse genavvik.

Samlet vurdering/prioritering: Støtter SLVs forslag om en kostnad-nytte analyse

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer, sist oppdatert januar 2019, kan påvirkes. Anbefaler hurtig metodevurdering. Testen bør også vurderes.

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvaret fra 1.11.2019. Definert som orphan drug og gis peroralt.



Ivosidenib til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktær akutt myelogen leukemi med isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1) R132 mutasjon

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Ivosidenib

Handelsnavn:

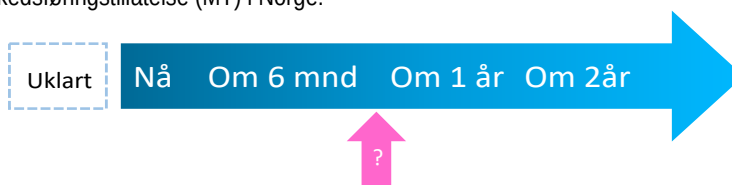
ATC-kode: L01

MT-søker/-innehaver: FGK Representative Service GmbH (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har MT i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Ivosidenib er en ny målrettet behandling ved akutt myelogen leukemi (AML) hvor det har oppstått R132-mutasjoner i enzymet isositrat dehydrogenase-1 (IDH-1). Ivosidenib virker ved å hemme det muterte IDH-1-enzymet, som fører til reduserte nivåer av d-2-hydroksyglutarat, en onkometabolitt som hemmer myelogen differensiering, øker profilering av myeloblaster og blokkerer cellulær differensiering (3). Det antas at ivosidenib vil bli brukt til behandling av voksne pasienter med relapsert eller refraktær AML med IDH-1 R132-mutasjon (1). Ivosidenib administreres peroralt (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft hvor umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremstår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarett røyking kan være medvirkende faktorer (4, 5).

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling (5). Mutasjoner i IDH-1-genene kan detekteres hos om lag 6-10 % av voksne pasienter med AML, og involverer i de fleste tilfeller substitusjon av arginin ved R132. IDH-1-mutasjonspositiv AML er ofte assosiert med dårlig prognose (6, 7). Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (5). 6-10 % av pasientene har IDH-mutasjoner, det vil si om lag 10-15 pasienter hvert år. Hvor mange av disse som vil progredierte til relapsert eller refraktær sykdom, og dermed være aktuelle for behandling med ivosidenib, er usikkert.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2019 (5). Behandlingen består i hovedsak av: 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen, 2) konsoliderende behandling, med mål om

å eliminere gjenværende sykdom og å redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom.

Ved tilbakefall eller refraktær sykdom (pasienten svarer ikke på standard behandling), kan ulike kjemoterapiregimer beskrevet i retningslinjene forsøkes, valgt utfra alder, komorbiditet og sykdomsforløp. For denne gruppen av pasienter vil som regel allogen stamcelletransplantasjon være eneste mulighet for kurasjon, og målet med øvrig behandling er gjerne å oppnå tilbakegang av sykdommen for å kunne bli aktuell for transplantasjon (5). I gjeldende behandlingsretningslinjer er det ikke omtalt noen spesifikk målrettet behandling for pasienter med IDH-1-mutasjonspositiv AML.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det er identifisert flere foreslåtte og pågående norske metodevurderinger av legemidler til behandling av AML, se Nye metoder ID2019_003, ID2017_087, ID2018_063, ID2017_025, ID2019_039, ID2019_057, ID2016_074.

Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det er identifisert ett pågående internasjonalt prosjekt (8).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (9).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med dokumentert IDH-1 R132 mutasjonspositiv avansert hematologisk malignitet (n=258, hvorav 179 pasienter var diagnostisert med AML).	Ivosidenib peroralt administrert daglig inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller hematopoietisk stamcelletransplantasjon.	Ingen.	Sikkerhet og tolerabilitet, dosetitrering, klinisk aktivitet av ivosidenib i avanserte maligniteter ihht. IWG-kriteriene for AML.	NCT02074839 , Fase I-studie.	Estimert mai 2021. Publikasjon foreligger.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme, ny målrettet behandling.
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil.
Kostnader/ressursbruk	☐	
Kostnadseffektivitet	☐	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- (1) https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-27-29-may-2019-meeting_en.pdf
- (2) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ivosidenib/>
- (3) <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/09/24129-Ivosidenib-for-IDH1-mutation-AML-V1.0-SEP2018-NONCONF.pdf>
- (4) <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
- (5) <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- (6) <https://www.nature.com/articles/leu2016275>
- (7) https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716984?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori%3Arid%3Acrissref.org&rft_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov
- (8) Ivosidenib for treating relapsed or refractory IDH1-positive acute myeloid leukaemia ID1548. (2019). (In development [GID-TA10416]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10416>
- (9) Ivosidenib for acute myeloid leukaemia with IDH1 mutation. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. <http://www.io.nihr.ac.uk/report/ivosidenib-for-acute-myeloid-leukaemia-with-idh1-mutation/>

Dato for første publisering 23.08.2019
Siste oppdatering 23.08.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_090

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer, sist oppdatert januar 2019

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Testen bør også vurderes.

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Definert som orphan drug og gis peroralt

Saksnummer 155-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_091 Humanfibrinogen (Fibryga) - Indikasjon II - Substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Legemiddelverket gjennom en desentralisert prosedyre.
- Metoden er en type hemostatika som består av humant fibrinogen og fremstilles fra plasma fra humane donorer. Humanfibrinogen kan midlertidig korrigere koagulasjonsdefekten hos pasienter med fibrinogenmangel.
- Fibrinogen er en viktig komponent i kroppens håndtering av blødninger gjennom dannelsen av fibrinpropper, og gjennom binding til blodplater som igjen fremmer blodplateaggregering og bidrar til sårheling og at blødningen stanser.
- Det er flere tilstander som kan gi mangel på fibrinogen, både medfødte og ervervede. Antall pasienter som kan være aktuelle for behandlingen er ukjent da mange med milde tilstander kan ha lite symptomer.
- Humanfibrinogen administreres som intravenøs infusjon eller injeksjon.
- Humanfibrinogen er allerede godkjent til behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med *medfødt* fibrinogenmangel (hypo- eller afibrinogenemi) med blødningstendens.
- Indikasjonsutvidelse gjelder substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med *ervervet* fibrinogenmangel.
- Det finnes en metodevurdering om virkestoffet, men med annen indikasjon ([ID2017_052](#)).
- Det finnes en fase II-studie avsluttet i juli 2018, men publikasjon foreligger ikke ennå.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Indikasjonen er pseudomyxoma peritonei, noe vi sjelden får på vårt bord.

Samlet vurdering / prioritering: Støtter SLVs forslag om en forenklet vurdering.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Det er ingen nasjonale faglige retningslinjer som påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ligger hos RHF-ene fra 1.1.2016. Dette er en indikasjonsutvidelse.



Humanfibrinogen (Fibryga) som substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel

Type metode: Legemiddel

Område: Blod

Virkestoffnavn: humanfibrinogen

Handelsnavn: Fibryga

ATC-kode: B02BB01

MT søker/innehaver: Octapharma (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos Legemiddelverket gjennom en desentralisert prosedyre (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er en type hemostatika bestående av humant fibrinogen (koagulasjonsfaktor I) som tilføres for å oppnå hemostase i forbindelse med akutte blødninger. Den aktive komponenten fibrinogen er et naturlig forekommende humant protein framstilt fra plasma fra humane donorer. Humanfibrinogen blir, ved nærvær av trombin, aktivert koagulasjonsfaktor XIII (FXIIIa) og kalsiumioner, omdannet til et stabilt og elastisk tredimensjonalt hemostatisk fibrinkoagel. Administrering av humanfibrinogen gir en økning av fibrinogennivå i plasma og kan midlertidig korrigere koagulasjonsdefekten hos pasienter med fibrinogenmangel. Behandlingen administreres som intravenøs infusjon eller injeksjon.

Humanfibrinogen (Fibryga) er allerede godkjent til behandling og perioperativ profylakse av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens (1, 3). Legemidlet har så langt ikke blitt markedsført i Norge. Antatt indikasjonsutvidelse er som substitusjonsbehandling ved ukontrollerte, alvorlige blødninger hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Fibrinogen (koagulasjonsfaktor I) produseres i lever og er en viktig komponent i kroppens håndtering av blødninger gjennom dannelse av fibrinpropper, og gjennom binding til blodplater som igjen fremmer blodplateaggregering og bidrar til sårheling og at blødningen stanser. Det er flere ulike sykdomsvarianter som kan ramme fibrinogensystemet, både arvelige og ervervede. Pasienter med afibrinogenemi har tilnærmet komplett mangel på fibrinogen i blodet (<1 % av det normale). Denne sykdommen er arvelig, medfødt og livslang. Av de fibrinogenforstyrrelsene som kan være både arvelige og ervervede er hypo- eller dysfibrinogenemi, og hypodysfibrinogenemi. Pasienter med hypofibrinogenemi har lavere nivåer enn normalt av fibrinogen, mens pasienter med dysfibrinogenemi har endringer i fibrinogenstrukturen som påvirker dets funksjon (noen har økt fare for blødning, mens andre vil ha økt risiko for blodpropper). Pasienter med hypodysfibrinogenemi har både lavere nivåer av fibrinogen og endringer i proteinstrukturen som påvirker funksjonen. Ervervede fibrinogenforstyrrelser kan bl.a. oppstå ved ulike sykdommer i leveren (f.eks. akutt leversvikt, kronisk leversykdom, cirrhosis, hepatom), ved disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC) (koagulopati), som følge av autoantistoffer mot fibrinogen (f.eks. er dette sett ved systemisk lupus erythematosus [SLE], revmatoid artritt, ulcerøs kolitt m.fl., men kan også oppstå uten slik underliggende sykdom), eller som følge av medikamentell behandling. Ervervede fibrinogenforstyrrelser er mer vanlige enn den arvelige varianten av sykdommen (4). Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Målet med behandlingen er å forebygge eller behandle alvorlige blødninger og trombose, og forhindre komplikasjoner i forbindelse med ev. svangerskap. Ikke alle pasienter har behov for medikamentell behandling, ettersom mange pasienter med milde former for hypo- eller dysfibrinogenemi er klinisk asymptomatiske. Akutte blødninger behandles med substitusjonsbehandling, intravenøs tilførsel av fibrinogen. Det anbefales at en prøver å nå et fibrinogennivå på 1-1,5 g/l ved akutte blødninger og kirurgiske prosedyrer. For de mest alvorlige blødningene (f.eks. intracerebrale blødninger) kan et fibrinogennivå på 1,5-2 g/l være aktuelt. Når hemostase er oppnådd, anbefales det å holde fibrinogennivået over 0,5 g/l inntil sårtilhelingen er komplett (4). Det finnes ingen rekombinante fibrinogenkonsentrater på markedet, men virusinaktiverte konsentrat fra human plasma er tilgjengelig (Fibclot, Riastap). Disse har kun indikasjon til behandling av medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (se Nye metoder ID2017_052).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

- Det foreligger et internasjonalt metodevarsel som kan være relevant (5).
- Vi har også identifisert et norsk metodevarsel med andre kombinasjoner av virkestoffet, og med en annen indikasjon (se Nye metoder ID2017_103).

Klinisk forskning

Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) 18-64 år som skal gjennomgå kirurgi i forbindelse med en krefttype i blindtarmen (Pseudomyxoma peritonei; PMP), som forårsaker lave nivåer av fibrinogen pga. blødninger (ervert fibrinogenemi) (N=55)	Humanfibrinogen (Octafibrin*), gitt intravenøst	Humanfibrinogen (kryopresipitat), gitt intravenøst	Hemostatisk effekt av de to behandlingene (intra- og postoperativt). Sikkerhetsprofilen (bivirkninger) av de to behandlingene.	EudraCTnr 2016-003416-27 (FORMA-05) Fase II	Studien er avsluttet (juli 2018).

* Octafibrin er den tidligere benevnelsen for Fibryga

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator ☒
- Sikkerhet relativt til komparator ☒
- Kostnader/ressursbruk ☒
- Kostnadseffektivitet ☒
- Organisatoriske konsekvenser ☐
- Etikk ☐
- Juridiske konsekvenser ☐
- Annet ☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒ Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
- Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

- 1) Octapharma: Octapharma receives Swissmedic approval for fibryga® to treat congenital and acquired fibrinogen deficiencies. (26.11.2018). Tilgjengelig fra: https://www.octapharma.com/en/about/newsroom/press-releases/news-single-view.html?tx_ttnews%5Btt_news%5D=1044&cHash=c091c8f61859e04d46fbc4c702b4f8ba
- 2) Octapharma Handelsges. m.b.H. Oberlaaerstraße 235; A-1100 Wien, Østerrike. www.octapharma.com. Tilgjengelig via direkte henvendelse.
- 3) Octapharma Canada: Product monograph including patient medication information – FIBRYGA® - Fibrinogen Concentrate (Human). (10.08.2018). Tilgjengelig fra: https://www.octapharma.ca/fileadmin/user_upload/octapharma.ca/Product_Monographs/FIBRYGA-PM-EN.pdf
- 4) Bérubé C. Disorders of fibrinogen. UpToDate (Helsebiblioteket). (11.06.2019). Tilgjengelig fra: https://www.uptodate.com/contents/disorders-of-fibrinogen?search=acquired%20afibrinogenemi&source=search_result&selectedTitle=1~10&usage_type=default&display_rank=1#H19
- 5) Fibrinogen: FibCLOT - Treatment and perioperative prophylaxis of bleeding in patients with congenital hypo- or afibrinogenaemia with bleeding tendency. (12.04.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fibrinogen/>

Dato for første publisering
Siste oppdatering

23.08.2019
23.08.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_091

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.1.2016 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 156-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_092 Brigatinib (Alunbrig) til førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Er under vurdering hos EMA.
- Brigatinib er en hemmer av det tumorspesifikke proteinet anaplastisk lymfom kinase (ALK).
- Nasjonal metodevurdering er tidligere bestilt for brigatinib (Alunbrig) til behandling av ALK positive pasienter med avansert ikke småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib. Indikasjonsutvidelsen er ventet å omfatte bruk til tidligere ubehandlede pasienter.
- Administreres som tabletter.
- Registrert 3080 nye tilfeller av lungekreft i 2016. NSCLC står for flesteparten av tilfellene. ALK-translokasjon er påvist i 2-5% av NSCLC pasienter.
- I nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (des. 2018) anbefales det at pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC får målrettet førstelinjebehandling med ALK-hemmeren alektinib (Alencenca) inntil sykdomsprogresjon.
- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt.
- Identifisert en fase III studie forventet avsluttet juli 2020.
- Legemiddelverket foreslår forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Alektinib er anbefalt førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft og dermed relevant komparator i metodevurderingen av brigatinib jf. oppdatert nasjonalt handlingsprogram for lungekreft og hurtig metodevurdering [ID2017_086](#).

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Ingen.

Samlet vurdering / prioritering: Støtter forslag om forenklet vurdering.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom kan påvirkes. Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017.

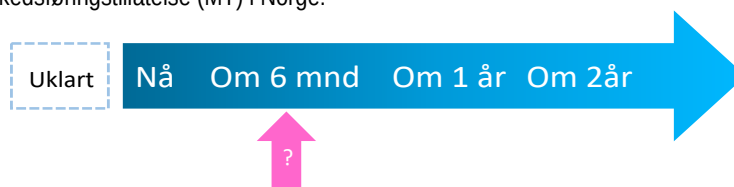


Brigatinib (Alunbrig) til førstelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Luftveier
Virkestoffnavn: brigatinib
Handelsnavn: Alunbrig
ATC-kode: L01XE43 (Protein kinase inhibitors)
MT søker/innehaver: Takeda Pharma A/S (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (2)

Beskrivelse av den nye metoden

Brigatinib er en hemmer av det tumorspesifikke proteinet anaplastisk lymfom kinase (ALK) og er fra tidligere indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) tidligere behandlet med krizotinib. Indikasjonsutvidelsen er ventet å omfatte bruk til tidligere ubehandlede pasienter. Behandlingen administreres som tabletter (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos både menn og kvinner i Norge, og den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2016 ble det registrert 3080 nye tilfeller. Røyking er den dominerende risikofaktoren for utvikling av sykdom, men lungekreft oppstår også hos ikke-røykere. Grovt sett kan lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet (NSCLC) hvor sistnevnte gruppe står for flesteparten av tilfellene. ALK-translokasjonen er påvist i 2-5 % av NSCLC pasienter, og synes å være hyppigere hos yngre ikke-røykende pasienter med avansert sykdom, men kan forekomme i alle aldre og også hos røykere (4).

Dagens behandling

I henhold til nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (utgitt desember 2018), anbefales det at pasienter med avansert ALK-positiv NSCLC får målrettet førstelinjebehandling med ALK-hemmeren alektinib (Alecenca) inntil sykdomsprogresjon (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder ID2017_086)

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen, men med et annet virkestoff/andre virkestoffer (se Nye metoder ID2017_019, 2017_064 og 2017_041)

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5,6)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,7)

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N=antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Tidligere ubehandlede pasienter med ALK-positiv lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)	Brigatinib 90 mg en gang daglig i 7 dager, deretter 180 mg daglig til progresjon, utolererbare bivirkninger eller død	Crizotinib 250 mg 2 ganger daglig til progresjon, utolererbare bivirkninger eller død	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02737501 Fase III	Forventet avsluttet juli 2020 Publikasjon foreligger (8)

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. *Brigatinib: Alunbrig - ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) - first-line.* (09. juli 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 01. august 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/brigatinib/>
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-june-2019-meeting_en.pdf
3. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alunbrig-epar-product-information_no.pdf
4. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.* (2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2787). Oslo: Helsedirektoratet.
5. *Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma.* (2019). (CADTH Technology Review: Optimal Use 360 Report; no. 17). Ottawa: CADTH
6. Khan M, et al. (2018). *ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC.* *Front Oncol.* doi: 10.3389/fonc.2018.00557.
7. *Brigatinib for locally advanced or metastatic, ALK-positive, non-small cell lung cancer – first line.* (april 2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
8. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campelo R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Popat S. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027-2039. doi: 10.1056/NEJMoa1810171. Epub 2018 Sep 25.

Dato for første publisering 23.08.2019
Siste oppdatering 23.08.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_092

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken

E-post: borghild.svorken@helsedir.no

Tlf.: 988 22 164

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 15.7.17 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Saksnummer 157-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_095 Gilteritinib til behandling av akutt myeloid leukemi (AML)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Omfatter et nytt virkestoff.
- Har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Fått MT i USA.
- Tilkjent orphan drug designation
- Legemiddelet er en hemmer av FLT3-enzymet som er en tyrosin kinase.
- FLT3 finnes på overflaten av kreftceller ved AML, og er involvert i ukontrollert cellevekst.
- Ved å blokkere FLT3 forventes det at Gilteritinib stopper cellevekst og fører til celledød, og dermed forsinker utviklingen av denne sykdommen.
- Administreres peroralt en gang om dagen.
- Foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2019.
- Det pågår en fase III-studie som er estimert avsluttet i desember 2020.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Legemiddelverket har gode forslag. Blir et kostnad-nytte spørsmål. Vi prøver nå å bli med på studier av disse legemidlene i 1. linje hos unge pasienter i kombinasjon med tung kjemoterapi i HOVON-samarbeidet. Dette er interessante stoffer og egner seg til behandling av eldre pasienter med visse genavvik.

Samlet vurdering / prioritering: Støtter SLVs forslag om en kostnad-nytte analyse.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer, sist utgitt januar 2019. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret ligger hos RHF-ene fra 1.11.2019.

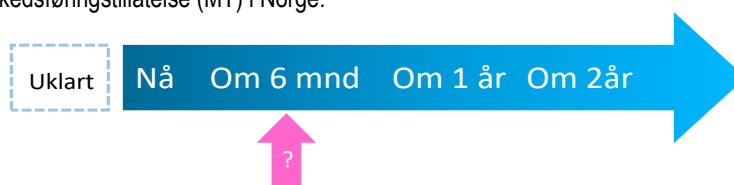


Gilteritinib til behandling av akutt myeloid leukemi (AML)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft
Virkestoffnavn: Gilteritinib
Handelsnavn:
ATC-kode: L01XE
MT søker/innehaver: Astellas (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Den har imidlertid fått MT i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Gilteritinib er en hemmer av FLT3-enzymet som er en tyrosin kinase. FLT3 finnes på overflaten av kreftceller ved akutt myeloid leukemi (AML), og er involvert i ukontrollert cellevekst. Ved å blokkere FLT3 forventes det at gilteritinib stopper cellevekst og fører til celledød, og dermed forsinker utviklingen av denne sykdommen. Legemidlet administreres peroralt en gang om dagen (2,3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft hvor umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremstår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarett røyking kan være medvirkende faktorer (4).

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling (4). Mutasjoner i FLT3 gener, inkludert FLT3 mutasjoner er blant de mest vanlige; FLT3-ITD mutasjoner forekommer hos 28-34% av ny-diagnostiserte pasienter (Schlenk et al) og gir en dårligere prognose. Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (5,6).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, inkludert AML, oppdatert i 2019 (5). Behandlingen består i hovedsak av: 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen, 2) konsoliderende behandling, med mål om å eliminere gjenværende sykdom og å redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom.

Ved tilbakefall eller refraktær sykdom (pasienten svarer ikke på standard behandling), kan ulike kjemoterapiregimer beskrevet i retningslinjene forsøkes, valgt utfra alder, komorbiditet og sykdomsforløp. For denne gruppen av pasienter vil som regel

allogen stamcelletransplantasjon være eneste mulighet for kurasjon, og målet med øvrig behandling er gjerne å oppnå tilbakegang av sykdommen for å kunne bli aktuell for transplantasjon (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det pågår et internasjonalt prosjekt (7).

Metodevarsler

Det foreligger flere internasjonale metodevarsler (8,9).

Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 18 år diagnostisert med AML, og refraktær eller med tilbakefall etter førstelinje behandling av AML (med eller uten stamcelletransplantasjon) (N=371)	Gilteritinib peroralt en gang daglig. Kontinuerlig behandling med 28-dagers sykluser.	Aktiv komparator: Lav intensiv: Lav dose cytarabin s.c. eller i.v., azacitidin s.c. eller i.v., Kontinuerlig behandling med 28-dagers sykluser. Høy intensiv: mitoxantron, etoposid og cytarabin i.v. eller G-CSF s.c., fludarabin, cytarabin og idarubicin i.v. Behandling i maks 2 (28 dagers) sykluser.	Primær utfall: Total overlevelse (tidsramme opptil 30 måneder), komplett remisjon og komplett remisjon med delvis hematologisk helbredelse	NCT02421939 Fase III, randomisert, åpen studie	Estimert avsluttet desember 2020.

*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Gilteritinib. (28. mai 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 06.08.2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/gilteritinib/>
2. EMA. Hentet 06.08.2019, fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1961-public-summary-opinion-orphan-designation-gilteritinib-treatment-acute-myeloid-leukaemia_en.pdf
3. *Gilteritinib for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukaemia (AML) with an FLT3 Mutation – Second Line*. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
4. <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
5. <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
6. Schlenk et al (2009). Impact of new prognostic markers in treatment decisions in acute myeloid leukemia. Current Opinion in Hematology
7. *Gilteritinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia [ID1484]*. (2019). (In development [GID-TA10460]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. juni 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10460/documents>
8. Gilteritinib. (28. mai 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 11. juni 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/gilteritinib/>
9. *Gilteritinib for Relapsed or Refractory Acute Myeloid Leukaemia (AML) with an FLT3 Mutation – Second Line*. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 20.09.2019
Siste oppdatering 20.09.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_095

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer, sist utgitt januar 2019

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.11.2019 NEI ☐

6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Legemidlet gis peroralt og er definert som orphan drug

Saksnummer: 158-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Bestillerforum RHF
Dato:	10/10-2019 (Oppdatert 24/10-2019)

ID2018_004 Sykdomsmodifiserende behandling ved relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS).

Roche Norge AS (Roche) har sendt inn innspill med bakgrunn i den ferdigstilte fullstendige metodevurderingen utarbeidet av Folkehelseinstituttet. Innspillet til Roche er i flere deler (vedlegg 1-4). Folkehelseinstituttet har utarbeidet et notat med kommentarer til innspillet fra Roche (vedlegg 5). Legemiddelindustriforeningen (LMI) har utarbeidet et innspill med spørsmål til rapporten (vedlegg 6). Folkehelseinstituttet orienterer Bestillerforum RHF med utgangspunkt i innspillene fra Roche og LMI (vedlegg 6).

Vedlegg:

- 1) Brev fra Roche datert 4. oktober 2019
- 2) Rapport fra Oslo Economics -vurdering av helseøkonomiske analysen og den indirekte sammenligningen.
- 3) Roche sin vurdering av den indirekte sammenligningen (på engelsk)
- 4) Advokatfirmaet Bull & Co sine juridisk betraktninger
- 5) Folkehelseinstituttets notat til innspillet fra Roche
- 6) Innspill med spørsmål fra Legemiddelindustriforeningen (LMI) (Oppdatert versjon av brevet datert 23.10.2019)
- 7) Presentasjon fra Folkehelseinstituttet som tar utgangspunkt i innspillene til både Roche og LMI. (Oppdatert versjon 24.10.2019)

Geir Tollåli, fagdirektør, Helse Nord RHF
Baard-Christian Schem, fagdirektør, Helse Vest RHF
Jan Christian Frich, fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF
Henrik Sandbu, fagdirektør, Helse Midt-Norge

4. Oktober 2019

Kopi: Nye Metoder, Bestillerforum, Beslutningsforum, Folkehelseinstituttet

Vurdering av Folkehelseinstituttets metodevurdering "Legemidler, inkludert off-label behandlingen rituksimab (Mabthera) ved RRMS - fullstendig metodevurdering (ID2018_004)

Vi viser til tidligere innsendt brev, 10.09.2019, angående innføring av Ocrevus og Folkehelseinstituttets metodevurdering, hvor det ble nevnt at vi ville sende inn en mer grundig vurdering av metodevurderingen.

Oslo Economics har på oppdrag fra Roche gjort en vurdering av FHIs metodikk både når det gjelder den helseøkonomiske analysen og den indirekte effektsammenligningen. I tillegg har vi gjort en intern vurdering av den indirekte sammenligningen. Advokatfirmaet Bull & Co har dessuten vurdert de juridisk betraktningene i metodevurderingen. Disse tre vurderingene er vedlagt, de viktigste funnene er:

- Den helseøkonomiske analysen, i sin nåværende form, er uegnet til å treffe beslutninger om prioritering eller valg av behandling fordi modellen passer dårlig med sykdommens naturlige forløp, kostnadsbildet for MS generelt og enkelte behandlinger virker lite troverdig, og mangler standard helseøkonomiske vurderinger av usikkerhet
- Oslo Economics mener generelt effektanalysen er god, men påpeker at forskjell i behandlingseffekt mellom legemidler i nettverksmetaanalysen (NMA) kan skyldes ulikhet i pasientsammensetning og studiedesign
- FHI har forsøkt å løse dette problemet med den statistiske metoden *random effects*, men hvor forutsetningene for metoden neppe er oppfylt. FHI har ikke ønsket å oppgi den presise statistiske modellen som er anvendt i nettverksmetaanalysen, noe som gjør det umulig å replisere analysen. Det er dermed grunn til å frykte forventningsskjevhet (bias), spesielt for resultatet for sykdomsprogresjon for rituksimab, hvor analysen i hovedsak er basert på kun én ikke-randomisert observasjonsstudie
- Bull & Co stiller spørsmål ved om den juridiske vurderingen i det hele tatt adresserer de spørsmålene den er ment til å adressere. Det er fremdeles ikke klart hvor skillet går mellom anbefaling og instruks, og om helsemyndighetene kan gi anbefalinger/instrukser om off-label forskrivning, når dette er rent økonomisk motivert

På samme måte som Legemiddelverket konkluderte i sin hurtige metodevurdering, slår FHI i sin rapport fast at Ocrevus er et av de mest effektive og best dokumenterte legemidlene mot MS. Som leverandør er vi også sikre på at prisen som er tilbudt for Ocrevus er konkurransedyktig.

Norske nevrologer vi har vært i kontakt med, inkludert forskrivere av rituksimab, er enige om at det nå er nødvendig å innføre Ocrevus. De ønsker alle godkjente legemidler tilgjengelig i sin “verktøykasse”, slik at de har mulighet til å tilby optimal og persontilpasset behandling til hver enkelt pasient. Vår forventning er derfor at Beslutningsforum så raskt som mulig beslutter at Ocrevus kan innføres og inngå i kommende MS-anbud.

Med vennlig hilsen
Roche Norge AS

Audun Ohna
Direktør for markedstilgang og pris



Effekt og kostnadseffektivitet av sykdomsmodifiserende legemidler ved multippel sklerose

En vurdering av to rapporter fra Folkehelseinstituttet publisert i 2019 på oppdrag fra Roche

Om Oslo Economics

Oslo Economics utreder økonomiske problemstillinger og gir råd til bedrifter, myndigheter og organisasjoner. Våre analyser kan være et beslutningsgrunnlag for myndighetene, et informasjonsgrunnlag i rettslige prosesser, eller et grunnlag for interesseorganisasjoner som ønsker å påvirke sine rammebetingelser. Vi forstår problemstillingene som oppstår i skjæringspunktet mellom marked og politikk.

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

Helseøkonomi og metodevurdering

Oslo Economics tilbyr økonomisk analyse av helsetjenester, teknologier og legemidler for selskaper, organisasjoner, helsetjenestetilbydere og myndigheter. Vi har kompetanse på både samfunnsøkonomiske og helseøkonomiske analyser i henhold til gjeldende veiledere, der vi identifiserer, vurderer og sammenstiller virkninger av det aktuelle tiltak.

Vi tilbyr økonomisk evaluering av helsetiltak, herunder kostnadseffektivitets-analyser og metodevurderinger. Vi har omfattende erfaring med simuleringsmodeller og bruk av real world evidence fra norske helseregistre i våre analyser.

Effekt og kostnadseffektivitet av sykdomsmodifiserende legemidler ved multippel sklerose

© Oslo Economics, 4. oktober 2019

Kontaktperson:

Erik Magnus Sæther / Sr. partner

ems@osloeconomics.no, Tel. +47 94058192

Innhold

Forord	4
Sammendrag og konklusjoner	5
1. Oslo Economics' arbeidsmetode	7
2. FHIs effektrapport (FHI 2019a)	8
3. FHIs helseøkonomiske analyse (FHI 2019b)	9
3.1 Målsetting	9
3.2 Modellstruktur	9
3.3 Sykdommens naturlige forløp i FHIs modell	10
3.4 Oslo Economics kopi-modell	10
3.5 Alvorlighet	12
3.6 Livskvalitet	12
3.7 Behandlingseffekt	12
3.8 Behandlingskostnader	13
3.9 Kostnadseffektivitet	15
3.10 Sensitivitetsanalyser	13
3.11 Budsjettvirkning	14
3.12 FHI-rapportens diskusjonsdel	14
4. Diskusjon	15
4.1 Konsekvenser for kostnadseffektivitet	15
4.2 Konklusjon	15
5. Referanser	16
Vedlegg A – Expanded Disability Status Scale (EDSS)	17
Vedlegg B – Statistiker Henrik Støvrings vurdering av FHIs nettverksmetaanalyse	18

Forord

Multipel sklerose (MS) er en svært alvorlig sykdom. De senere år har det blitt utviklet en rekke sykdomsmodifiserende legemidler som kan forsinke sykdomsutviklingen. Helseforvaltningens «Nye metoder» rekvirerte i april 2018 en fullstendig metodevurdering av disse inkludert rituksimab. Dette resulterte i to rapporter fra Folkehelseinstituttet (FHI) offentliggjort i august 2019 (FHI 2019a og FHI 2019b). Oslo Economics er av legemiddelfirmaet Roche Norge AS bedt om å gjøre en vurdering av de to rapportene. Vår vurdering presenteres i herværende rapport. Arbeidet er utført av Ivar Sønbo Kristiansen (prosjektleder), Francisco Oteiza og Erik Magnus Sæther. Statistiker Henrik Støvring har gjort en vurdering av de statistiske metoder FHI har benyttet (se vedlegg). I arbeidet med rapporten har vi utviklet en enkel Excel-modell for å simulere forløpet av MS og validere den modellen Folkehelseinstituttet har anvendt. Vår Excel-modell kan fås ved henvendelse til Oslo Economics.

Sammendrag og konklusjoner

Oslo Economics har vurdert Folkehelseinstituttets rapport om effekt av sykdomsmodifiserende legemidler (FHI 2019a; «Disease-modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis, including rituximab. A health technology assessment») og den tilhørende helseøkonomirapport (FHI 2019b; «Health Economic Evaluation: Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis») ved såkalt «relapserende og remitterende multipel sklerose» (RRMS). FHIs analyser er utført for Nye metoder etter oppdrag fra Bestillerforum (RHF-ene) og innenfor deres tidsrammer.

Rapportene er oversiktlige, men forutsetninger og analyse er til dels lite transparente slik at kan være vanskelig å forstå og etterprøve metode og resultater. Den omfattende bruken av sladding i helseøkonomirapporteringen (FHI 2019b) bidrar i særlig grad til mangel på transparenss.

I denne rapporten redegjør vurderer vi antakelser og analyser i de offentlige versjonene av rapportene. For å kunne beskrive sykdomsutviklingen i FHI-modellen, har vi utviklet en kopi-modell med input-data fra FHI-2016-rapporten og effektdata fra 2019-rapporten (FHI 2016 og FHI2019b). Vi identifiserer svakheter som beslutningstakere og lesere av FHIs rapporter bør ta hensyn til.

Nettverksmetaanalysen (effektanslag) (FHI 2019a)

- Rapporten er av god kvalitet, men metodebeskrivelsen kunne ha vært mer detaljert.
- Det er vanskelig å identifisere hvilken statistisk modell som er anvendt i nettverksmetaanalysen (NMA). Dette gjør det vanskelig å replisere analysen.
- Rapporten tar relevante forbehold for graden av evidens som det har vært mulig å inkludere i rapporten, mens den i mindre grad tar forbehold for usikkerheten i resultatene knyttet til modellvalg for NMA.
- Forskjell på behandlingseffekt mellom legemidler og mellom ulike studier kan skyldes ulikhet i pasientsammensetning (alder, kjønn, sykdomsvarighet, sykdomsgrad, behandlingsvarighet, mv). Dette confoundingproblemet er i prinsippet løst ved den metoden FHI har valgt, men da under forutsetning om såkalt transitivitet. Det skal altså ikke være interaksjon mellom pasientsammensetning og de effekter man observerer. Denne forutsetningen er antakelig ikke oppfylt i praksis.
- Rangeringen av legemidlene virker troverdig, men usikker. FHI-rapporten redegjør for denne usikkerheten.
- Evidens for rituximab er primært hentet fra en vel gjennomført svensk registerstudie basert på propensity scores for å sikre sammenlignbare behandlingsarmer. Det er usikkert hvilken betydning det har hatt for FHIs nettverksmetaanalyse at studien inngår etter oppsplitting at INF- β /GA behandlingsarmen i to armer. Denne usikkerheten burde ha fremgått tydeligere av FHIs rapport.
- Rapporten mangler analyser av hvor lenge pasientene har stått på behandling og i hvilke doser. Leseren vet derfor ikke hvilke doser og behandlingsvarigheter som har gitt de effekter man observerer i de kliniske studiene. Denne begrensningen har betydning for de påfølgende helseøkonomiske analyser.
- Rapporten mangler forløpsanalyser (time-to-event-analyser) som kan belyse tidsforløpet for sykdomsforverrelse og behandlingseffekt. Også denne type analyser har betydning for de påfølgende helseøkonomiske analyser.

Helseøkonomirapporten (kostnadseffektivitet) (FHI 2019 b)

- Folkehelseinstituttets simuleringsmodell er logisk, og strukturen er godt tilpasset sykdommen og dens varierende forløp. Beskrivelse av sykdomsutvikling ved hjelp av EDSS (expanded disability status scale) er standard i helseøkonomisk evaluering av MS.
- Modellens antagelser om livskvalitet på ulike sykdomsstadier (EDSS-nivåer) ved behandlingsstart virker rimelige. EDSS-0 betyr at pasienten er symptomfri mens EDSS-9 betyr at han/hun er helt sengeliggende (se vedlegg A).

- Modellen er så vidt vi kjenner til ikke validert mot norske eller utenlandske data om MS-forløpet selv om den er publisert internasjonalt.
- Modellen beregner at etter 20 års sykdom kan 20% av pasientene sitte oppe noen timer daglig mens de ellers er sengeliggende (EDSS-8), 12% er helt sengeliggende (EDSS-9) mens 7% er døde (EDSS-10). Dette betyr et langt mer alvorlig sykdomsforløp enn hva norske og utenlandske studier tyder på eller hva norske klinikere synes er rimelig.
- Rapportens omtale av behandlingsvarighet er knapp, men synes å innebære at pasientene, med unntak for to legemidler, behandles med det samme sykdomsmodifiserende legemiddel i 20 år. Denne antagelsen stemmer dårlig med virkeligheten og mangler faktagrunnlag. I praksis bytter noen pasienter legemiddel på grunn av bivirkninger eller manglende effekt, men dette fanges ikke opp i modellen og er heller ikke diskutert.
- Rapportens omtale av behandlingseffekter er knapp, men analysene synes å være basert på en antagelse om effekt på alle EDSS-nivåer. Forskningslitteraturen tyder derimot på at sykdomsmodifiserende behandling bare virker på de tidligere stadier av RRMS og ikke i det hele tatt på SPMS.
- Helsetjenestekostnadene i ulike stadier av MS er basert på en norsk studie av pasientenes egne utgifter, men fanger ikke opp de betydelige kostnader helsetjenesten har, særlig i de senere stadier av sykdommen. FHIs analyse konkluderer at 20 års behandling av MS uten sykdomsmodifiserende legemidler bare koster kroner 718.875 (4% kalkulasjonsrente) hvilket virker urealistisk lavt fordi pasientene får kostnadskrevende diagnostikk og behandling i alle faser av sykdommen. FHI har i en tidligere rapport anslått den samme kostnaden til 5,9 millioner kroner. Selv om bare de færreste pasienter er helt sengeliggende etter 20 år, vil hver pasient innlagt på institusjon alene ha kostnader på minst 1,5 millioner kroner per år.
- De avvik som er nevnt ovenfor kan ha stor betydning for beregning av både kostnader og helsegevinster. Når modellen overvurderer sykdomsforverring, blir kostnadene overvurdert og helsegevinstene feilvurdert. Når modellen overvurderer behandlingsvarighet, blir både behandlingskostnader og helsegevinster overvurdert. Når kostnadene ved ikke-legemiddel-behandling av MS er undervurdert, blir kostnadsbesparelsene ved effektiv behandling undervurdert.
- Rapporten presenterer ingen sensitivitets- eller scenarioanalyser som kan belyse hvilke inputs i modellen som driver resultatene. Den presenterer probabilistiske sensitivitetsanalyser, men disse er sladdet.
- I motsetning til Legemiddelverkets metodevurderinger, er resultater med godkjent maksimalpris for legemidlene ikke vist (sladdet). Denne mangelen, sammen med sladding av hovedresultater, gjør det umulig for leseren å vurdere og tolke kostnadstall og kostnadseffektivitet, selv om man analyserer med godkjent maksimalpris.

Den helseøkonomiske rapporten følger hverken norske eller internasjonale retningslinjer for rapportering av helseøkonomiske analyser (SLV 2018, Husereau 2013). Omtale av metode er kortfattet og enkelte input-data er overhodet ikke vist i tekst- eller tabellform. Enkelte av våre vurderinger må derfor sees i lys av at vi kan ha misforstått de metoder FHI har anvendt.

Oppsummert synes den helseøkonomiske modellen å passe dårlig med sykdommens naturlige forløp, og det blir da høyst usikkert om modellens resultater blir rimelige både hva angår kostnader og helsegevinster. Behandlingsområdet er krevende å modellere, og vi er innforstått med at FHI hadde knappe tidsfrister for sine analyser. Vi mener likevel at rapporten, i sin nåværende form, er uegnet til å treffe beslutninger om prioritering eller valg av behandling. Da modellens logikk og struktur er godt tilpasset problemstillingen, kan den justeres slik at den gir realistisk sykdomsprogresjon, behandlingskostnader og helsegevinster.

1. Oslo Economics' arbeidsmetode

Vi har gjennomgått Folkehelseinstituttets hovedrapport med beregning av legemiddeffekter (FHI 2019a) og helseøkonomiske rapport (FHI 2019b). Vi har gjennomgått aktuelle referanser i disse samt søkt etter annen relevant litteratur. Referanselisten viser hvilke artikler og rapporter vi har vurdert. Da den helseøkonomiske rapporten ikke viser hvordan modellen simulerer gradvis forverrelse av multippel sklerose (MS) over tid, har vi utviklet en modell-kopi i Excel på basis av de input-data FHI har brukt i sin modell. Dette er gjort for å sammenligne FHI-modellens simuleringer av sykdomsforverrelse med hva man vet fra forskningslitteraturen. En ekstern statistiker har vurdert nettverksmetaanalysen (se vedlegg).

2. FHIs effektrapport (FHI 2019a)

I vedlegg nedenfor presenterer vi en grundig gjennomgang av nettverksmetaanalysen (FHI 2019a). I tillegg drøfter vi her noen begrensninger ved effektrapporten der disse har betydning for den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelkostnadene avhenger av hvor lenge pasientene i praksis bruker legemiddelet og i hvilke doser. Informasjon om faktiske doser, medikamentetterlevelse (adherence) og behandlingsavslutning blir presentert i rapporter og artikler fra kliniske studier og registerstudier, om enn i varierende grad. Ingen slike data blir presentert i FHIs effektrapport. Denne type data har nødvendigvis betydning for tallfesting så vel av kostnader som behandlingseffekter. I mangel av denne type data synes den helseøkonomiske rapporten å være basert på antagelsen om at pasientene, med to unntak, bruker de aktuelle sykdomsmodifiserende legemidler sammenhengende i 20 år. I praksis er behandlingsvarighet langt kortere. Bivirkninger og manglende effekt gjør at legemiddelbehandling blir avsluttet. Behandlingsbytte er aktuelt når bedre eller mer kostnadseffektive behandlinger kommer på markedet. Slike endringer over tid kan modelleres i helseøkonomiske modeller hvilket har vært gjort blant annet ved bruk av biologiske legemidler for inflammatorisk leddsykdom (leddgikt, Bechterews sykdom mv).

FHIs helseøkonomiske analyse bruker kvalitetsjusterte leveår som effektmål hvilket er et fornuftig og vanlig valg. Det betyr at analysen kan fange opp hvor raskt behandlingen gir effekt hvilket har en klar betydning for pasientene. FHIs nettverksmetaanalyse er basert på metoder der eventuell variasjon i tidsforløp av effekter ikke fanges opp. Slik effekter krever forløpsanalyser (time-to-event-analyser) hvilket ikke er anvendt.

3. FHIs helseøkonomiske analyse (FHI 2019b)

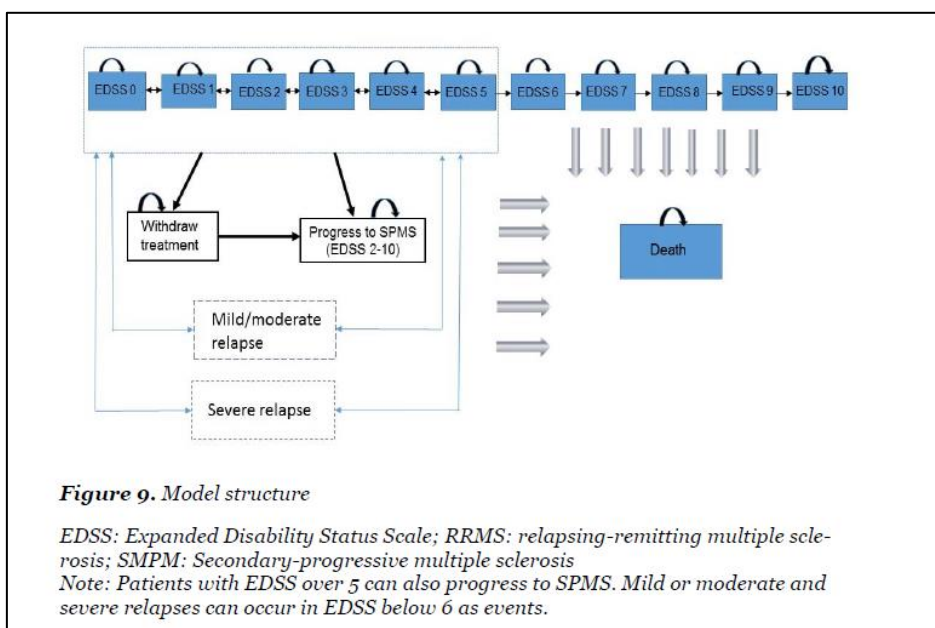
Den helseøkonomiske rapporten «Health Economic Evaluation: Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis» (FHI 2019b) skal gi Beslutningsforum og andre beslutningstakere et grunnlag for prioritering og behandlingsvalg.

3.1 Målsetting

Rapporten har som mål å vurdere kostnadseffektivitet for 10 ulike legemiddelbehandlinger inklusive rituksimab som ikke har RRMS som godkjent indikasjon. Rapporten er et eksempel på en fullstendig metodevurdering der man ikke bare sammenligner to, men mange behandlinger. Dette gir et bedre grunnlag for prioriteringer, men gjør også oppgaven mer krevende.

3.2 Modellstruktur

Modellen beskriver forløpet av såkalt relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) fra tidlig fase av sykdommen til langt fremskredet stadium der pasientene kan være helt sengeliggende med økt dødelighet. Sykdomsforløpet beskrives med såkalt EDSS-score der EDSS-0 betyr symptomfrihet med gradvis økning mot EDSS-9, der pasienten er helt sengeliggende, til EDSS-10 som betyr død av MS. Pasientene kan oppleve forverring for hvert år som går, men kan også forbli på samme EDSS-nivå i to eller flere år eller oppleve forbedring. Modellen fanger opp legemiddelkostnader og andre behandlingskostnader i hvert enkelt av de 20 år modellen følger pasientene. De sistnevnte øker med økende EDSS-score. Modellen antar at noen pasienter går over i en sekundær progressiv fase (SPMS) der sykdomsprogresjonen går raskere. Den fanger også opp akutte forverrelser som krever tilleggskostnader og representerer tilleggskostnader. Modellstrukturen virker logisk og synes å passe svært godt med det kliniske forløp av sykdommen dersom bare input-tallene er korrekte.



Figur 1. Prinsippskisse for den helseøkonomiske modell. Kilde: FHI 2016b.

Modellen beregner 20 års forløp av MS hvilket virker som en rimelig avveining mellom datatilgjengelighet og behovet for langsiktige analyser. Den antar en rimelig fordeling av pasientene blant de laveste EDSS-nivåer ved start av simuleringen. Modellen fanger opp legemiddelkostnader og andre helsetjenestekostnader, leveår og kvalitetsjusterte leveår. Den beregner samlede kostnader og samlede kvalitetsjusterte leveår (QALYs) over 20 år uten behandling eller for hver av de aktuelle legemidler. Til slutt uttrykkes kostnadseffektiviteten for hver behandling som forholdet mellom merkostnad og mereffekt sammenlignet med ingen behandling eller med de øvrige legemidler.

3.3 Sykdommens naturlige forløp i FHIs modell

Forverrelse av MS uttrykkes i modellen ved årlig sannsynlighet for å gå fra et sykdomsstadium (EDSS-nivå) til det neste, typisk i en såkalt Markovmodell. Det finnes ingen norske studier der man har fulgt større grupper av MS-pasienter over flere tiår, hverken før eller etter ca. 1995 da sykdomsmodifiserende legemidler kom på markedet. I mangel av norske data henter FHIs modell forløpsdata fra en studie i Ontario, Canada, der man fulgte en stor pasientgruppe over mer enn 30 år (Weinschenker 1989; Kremenchutzky 2006). Disse observasjonsdataene har vært brukt i flere utenlandske studier og synes å være et anerkjent datagrunnlag.

Markovmodellens input-data for sykdommens naturlige forløp (forverrelse i EDSS-status) er presentert i en helseøkonomisk rapport fra 2016 (FHI 2016). Overgang fra et EDSS-nivå til et annet er beskrevet med rater (hendelser per observasjonsår), tabellene 16-19). Markovmodeller er basert overgangssannsynligheter og ikke rater, men vi antar at ratene er omregnet til overgangssannsynligheter slik korrekt er.

Sannsynligheten både for forverrelse i RRMS og overgang til SPMS virker til dels nokså høye med overgangsrater opptil 0,485 (overgangssannsynlighet 0,384). Pasientenes forventede antall kvalitetsjusterte leveår (QALYs) fra 30-årsalder til død (ca 45 leveår) er bare 11,0 QALYs. Man får derfor et intuitivt inntrykk av sykdommen forverres ganske raskt tross at det også er lagt til grunn 8,3% sannsynlighet for forbedring i visse pasientgrupper. Dersom FHIs modell overvurderer sykdomsforverringen ved MS, kan det få stor betydning for beregning både av helsegevinster og kostnader. Pasientene kommer tidligere over i svært kostnadskreven stadier, men høy dødelighet vil trekke i motsatt retning, mens helsegevinstene kan bli større. Rapporten presenterer ingen validering av modellen eller sammenligning med andre publiserte modeller. FHIs 2016-analyse er riktignok publisert som artikkel i et vitenskapelig tidsskrift (Hamidi 2018), men artikkelen gir ikke reviewerne grunnlag for validering. Vi utviklet derfor en enkel kopi av FHIs modell for å kunne vurdere om sykdomsutviklingen virker rimelig i forhold til hva man ville vente ut fra forskningslitteraturen.

3.4 Oslo Economics kopi-modell

For å kunne beskrive sykdomsutviklingen i FHI-modellen, har vi utviklet en kopi-modell med input-data fra FHI-2016-rapporten og effektdata fra 2019-rapporten (FHI 2016 og FHI2019b).

Det er uklart om FHIs resultater er basert på sannsynligheter (hvilket er korrekt) eller på de rater (hendelse per år) rapportene angir. Vi har derfor gjort analyser med begge tolkninger, men antar i det følgende at FHI har brukt sannsynligheter. Vi har brukt følgende datatyper i vår kopi-modell:

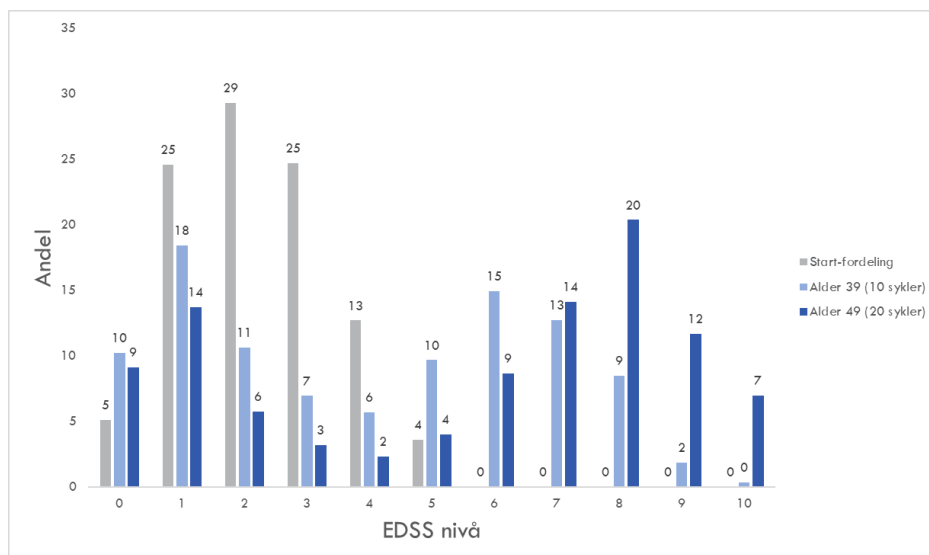
- Årlig sannsynlighet for forverrelse av RRMS (forverrelse i EDSS-nivå)
- Årlig sannsynlighet for overgang til progressiv sykdom (SPMS)
- Årlig sannsynlighet for forverrelse av SPMS (forverrelse i EDSS-nivå)
- Årlig sannsynligheten for forbedring av RRMS (forbedring i EDSS-nivå)
- Effekt av legemiddelbehandling (relativ risiko for forverring, mindre enn 1,0)

Vi har, i tråd med FHIs metode, anvendt samme sannsynligheter for forverring i alle 20 år. Dette er neppe realistisk, men ikke drøftet i FHIs rapport (FHI 2019b).

Når det gjelder behandlingseffekt, antok vi at behandlingen påvirket progresjon i RRMS på alle EDSS-nivåer. Vi antok at legemidler ikke påvirker overgang til progressiv sykdom (SPMS) eller forverrelse når man har fått progressiv sykdom. Vi antok at pasientene, med unntak for alemtuzumab og kladribin, fikk sykdomsmodifiserende behandling i 20 år og at den relative effekten var konstant over alle 20 år (se nedenfor om kostnader). Da vi primært var interessert i sykdomsprogresjon, la vi ikke inn attakker («relapses») i modellen fordi disse påvirker kostnader og kvalitetsjusterte leveår, men ikke sykdomsprogresjon utover sannsynligheten for forverrelse som allerede ligger i modellen. Vår kopi-modell er utviklet i Excel og kan fås ved henvendelse til Oslo Economics.

Figur 2 viser EDSS-fordelingen ved simuleringsstart og etter 10 og 20 år. Modellen tilsier at etter 20 år er 20% av pasientene i EDSS-nivå 8 (kan sitte oppe, men er mest sengeliggende), 12% i EDSS-nivå 9 (helt sengeliggende) mens 7% er i EDSS-tilstand 10 (død av MS). Modellen tilsier altså en særdeles dyster utvikling av sykdommen uten behandling. Vi har derfor sammenlignet disse resultatene med publisert litteratur.

Figur 2. Fordeling (prosentandel) etter sykdomsgrad (EDSS-nivå) ved start og etter 10 og 20 år uten behandling



I en oppfølging av kanadiske MS-pasienter fant man at ca 55% av pasientene hadde gått fra RRMS til SPMS etter 20 år (Scafari 2014). Vår kopi-modell viste 63%. Den samme studien viste at i størrelsesorden 25-30% (avlest på en graf) av pasienter med progresjon til SPMS var progrediert til EDSS-8 eller verre. Kopi-modellen viste 57%. En annen studie basert på de samme data viste at 2-3% (avlest på en graf) av pasienter med RRMS er døde etter 20 år (Kremenutzky 1999). En norsk studie viser (avlest på graf) ca 5% døde (uansett årsak) etter 20 år (Lundet 2017). Kopi-modellen tilsier 7% døde av MS. I alle sammenligningene viser kopi-modellen mer alvorlig sykdomsforløp enn de data modellen er bygget på.

I en norsk studie fulgte man 50 pasienter med RRMS og progressiv MS over 10 år (Jacobsen 2014). Pasientene de fikk MS-diagnosen i perioden 1998-2000 og fikk altså i liten grad sykdomsmodifiserende behandling. Etter 10 år var gledeligvis 50% av pasientene uten sykdomsprogresjon. FHI-modellen tilsier at mindre, trolig lang mindre, enn 50% er uforandret etter 10 år.

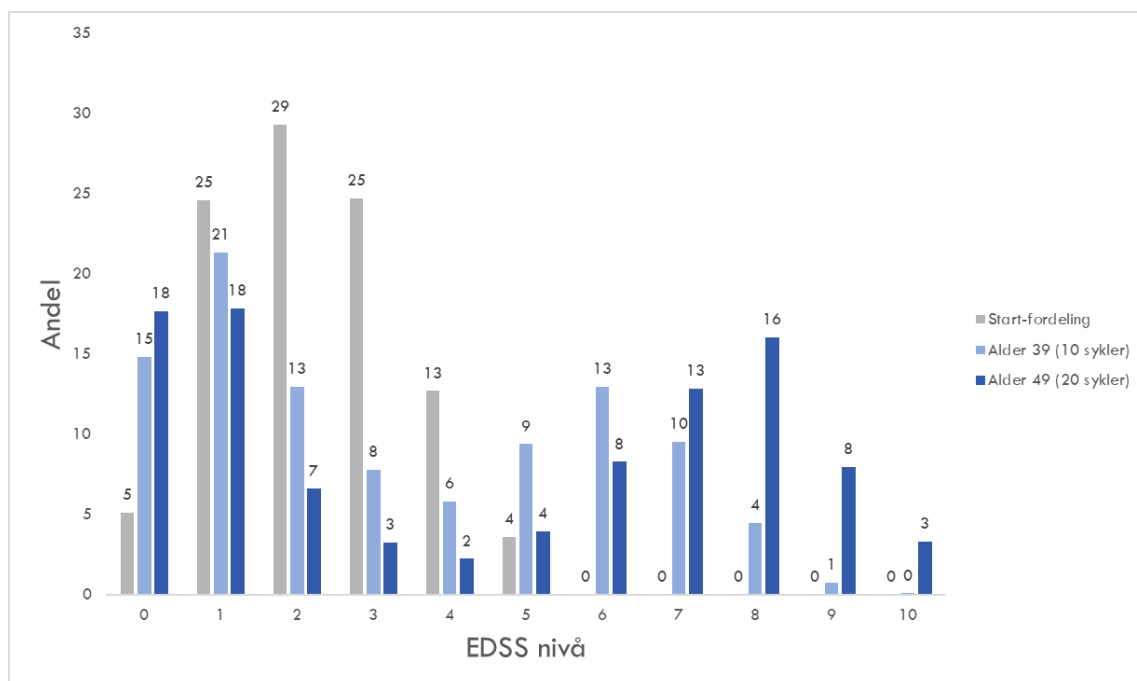
Den kanadiske studien som den norske helseøkonomimodellen bygger på, inkluderte 1099 MS pasienter i perioden 1972-84. Det er rimelig å anta at medisinsk behandling og rehabilitering av MS-pasienter har blitt bedre fra 1970-årene selv uten sykdomsmodifiserende behandling.

Det ser altså ut til at FHI-modellen simulerer et forløp av RRMS som er mer alvorlig enn de registerdata den er bygget. Inntrykket bekreftes av norske forskningsartikler og samtale med norske nevrologer. Når modellen overvurderer sykdomsprogresjonen, betyr det at den undervurderer hvor lenge pasientene lever og den overvurderer sannsynligvis helsegevinstene ved behandling. Når modellen overvurderer sykdomsforverrelse trekker det i retning av å overvurdere kostnadene fordi disse er høyest i de mest alvorlige stadier av sykdommen. Vi tror modellen også overvurderer dødeligheten, og dette vil trekke i motsatt retning på kostnadene.

Figur 3 viser EDSS-fordeling når pasientene settes på det legemiddelet som hadde størst effekt i FHIs effektrapport (okrelizumab)(FHI 2019a). Mens andelen pasienter i EDSS-gruppene 8, 9 og 10 er 39% uten behandling, er den 27% med behandling. Som ventet blir sykdomsprogresjonen altså betydelig mindre. Vi mangler data for å kunne vurdere om endringen er rimelig. Hvis vi har forstått FHI-rapporten korrekt (FHI 2019b), antar FHI at sykdomsmodifiserende behandling blir gitt på alle EDSS-nivåer og både ved RRMS og SPMS. I praksis blir slik behandling mest brukt ved lave EDSS-nivåer (Chalmer 2018). Få sykdomsmodifiserende legemidler er aktuelle ved SPMS. I FHIs rapport fra 2016 er det riktignok anført at pasienter med SPMS og

EDSS-nivå på 6 eller høyere ikke får behandling (FHI 2016). Det er mulig at 2018 rapporten også bruker denne antagelse selv om det ikke er nevnt.

Figur 3. Fordeling (prosentandel) etter sykdomsgrad (EDSS-nivå) ved behandlingsstart og etter 10 og 20 år med behandling (okrelizumab, relativ progresjonsrisiko 0,53)



3.5 Alvorlighet

FHI anslår at 30 år gamle pasienter med RRMS bare vil oppnå 11,0 kvalitetsjusterte leveår (QALYs) i sin resterende livstid. Dette utgjør et tap av 32,1 QALYs i forhold til de 43,1 QALYs befolkningen ellers kan regne med i 30-årsalder. Fordi FHIs modell overvurderer sykdomsforverrelsen, er QALY-tapet ved MS overdrevet, men det er likevel ingen tvil om at MS er en svært alvorlig sykdom.

3.6 Livskvalitet

Modellen uttrykker effekt som kvalitetsjusterte leveår (QALYs). De anslag FHI benytter virker meget rimelige.

3.7 Behandlingseffekt

FHIs helseøkonomiske analyse baseres på «annualized relapse rate» (atakk-rate) og «risk of disability progression» (FHI 2019a). FHIs metaanalyse viser også «change in disability (EDSS score) from baseline (FHI 2019a), men disse estimatene brukes ikke i den helseøkonomiske modell uten at dette kommenteres. FHI antar i den helseøkonomiske analyse at sannsynligheten for atakk og for forverring er den samme i alle 20 år etter behandlingsstart. Dette er neppe realistisk. En annen Markov-modell varierer progresjon etter alder og antar at pasienten kan gjøre mer enn ett EDSS-steg opp eller ned per år (Palace 2014).

FHIs meta-analyse presenterer effekt av de ulike legemidler på dokumentert sykdomsforverrelse etter 3-6 måneder (varierende definisjon i ulike studier)(FHI 2019b). Disse effekt-tallene brukes i den helseøkonomiske analysen som effekt på 12-måneders sannsynlighet for EDSS-forverrelse hvilket trolig er forskjellig fra 3-6 måneders forverrelse. Meta-analysen presenterer også tall for EDDS-ndring, men de brukes ikke i den helseøkonomiske analysen. Ingen av disse metodeproblemer diskuteres i den helseøkonomiske rapporten.

3.8 Behandlingskostnader

Legemiddelkostnader er vanligvis en dominerende kostnadsfaktor i legemiddeløkonomiske analyser. FHIs rapport er neppe noe unntak selv om nesten alle kostnadsresultatene er sladdet. Behandlingsvarighet er avgjørende for legemiddelkostnadene (og effektene). Rapporten anfører: "Most drugs will be administered every year and have the same drug cost each year under treatment". Dette kan neppe tolkes annerledes enn at FHI antar at pasientene blir stående på det samme sykdomsmodifiserende legemiddel i 20 år med mindre de dør i perioden. Et unntak er kladribin og alemtuzumab der behandlingen er langt mer kortvarig, men hvor en viss andel av pasientene behandles på ny hvert år. I FHIs analyse fra 2016 (FHI 2016) har man antatt et visst bortfall fra behandling de to første år, men dette er ikke nevnt i årets rapport (FHI 2019b).

Generelt er det vanlig at pasienter avslutter legemiddelbehandling på grunn av bivirkninger, manglende effekt eller fordi man vil forsøke en annen behandling, og behandlingsvarighet kan være overraskende kort. Det er all grunn til å tro at dette også gjelder behandling av RRMS fordi behandlingene kan ha alvorlige bivirkninger. En svensk registerstudie viste at ca 10% av pasienter som starter på rituksimab, har sluttet etter 2 år mens over 40% på interferon hadde sluttet med interferonbehandling (Spelman 2018). Andelen for interferonbehandling var over 40%. FHI modellanalyse og antagelser om behandlingsvarighet, avviker derfor, hvis vi har forstått dem korrekt, betydelig fra virkeligheten. I den grad behandlingen avsluttes før 20-årsperioden er over, blir legemiddelkostnadene lavere, andre behandlingskostnader kan bli høyere på grunn av sykdomsforverrelse og helsegevinstene blir mindre.

FHIs analyser fanger opp både legemiddelkostnader og andre behandlingskostnader. FHI-rapporten viser imidlertid ingen tabeller som kan vise hvilke kostnader som inngår i analysene. FHI har gjort analyser både med godkjent maksimalpris for legemidler og de faktiske priser etter rabatter, men resultat-tallene er sladdet. Behandlingskostnader utover legemidler er basert på en norsk studie der pasienter rapporterte sine personlige kostnader knyttet til MS (Svendsen 2018), men ikke vist i rapporten. I forskningsartikkelen fra studien er kostnader vist etter EDSS-nivå, men studien fanger bare opp pasientens utgifter. Når pasientenes samlede egenandeler tross alt er beskjedne i forhold til de samlede helsetjenestekostnader, betyr det at analysene grovt undervurderer behandlingskostnadene.

Den norske kostnadsundersøkelsen viser at pasienter på EDSS-nivå 9 har utgifter på 11.875 euro per år (Svendsen 2018). Disse pasientene er sengeliggende og bor enten i sykehjem eller bor hjemme med hjemmesykepleie, hjemmetjenester og eventuelt brukerstyrt personlig pasient. Når man tar i betraktning at ett års opphold i sykehjem koster ca 1,4 millioner kroner ¹ og hjemmebehandling vil ligge på samme nivå, blir FHIs anslag for helsetjenestekostnadene ved MS-behandling altfor lave. FHIs rapport anslår at 20 års helsetjenester ved MS koster 718.885 kroner ved 4% kalkulasjonsrente. Selv om de største kostnadene kommer sent i forløpet der diskonteringen får størst betydning, er det liten tvil om at FHIs anslag er altfor lavt.

I samsvar med norske retningslinjer for legemiddeløkonomiske analyser (SLV 2018) baseres legemiddelkostnadene på dagens priser. Konkurransen fra andre produkter og tap av anbud gir vanligvis betydelig prisfall. På den annen side kan arbeidskraftkostnader tenkes å øke over tid på grunn av økende etterspørsel etter arbeidskraft. Slike prisendringer kan få betydelig innvirkning på livstidskostnadene ved behandling. Retningslinjene sier også at produksjonsgevinster ved at pasientene kan holdes lenger yrkesaktive heller ikke skal hensyntas hvilket har betydning, noe som kan ha særlig stor betydning for sykdommer som MS. Dette til forskjell fra norsk praksis for samfunnsøkonomiske analyser på andre områder (samferdselsprosjekter mv).

3.9 Sensitivitetsanalyser

FHI-rapporten presenterer fem probabilistiske sensitivitetsanalyser. Alle er imidlertid sladdet slik at leserne ikke kan se resultatene. Det er i helseøkonomiske analyser vanlig å belyse hvordan endringer i enkeltvariable eller grupper av variable (for eksempel sannsynlighet for EDSS-forverrelse) påvirker resultatene. Når slike sensitivitetsanalyser ikke er vist i rapporten, kan leseren derfor ikke danne seg noen formening om hva som driver modellresultatene og hvilken type usikkerhet som er viktigst. I særdeleshet vil leseren være interessert i informasjon om hvilke overgangssannsynligheter som er viktigst for resultatene.

¹ Norske sykehjem kostet i 2018 i alt 55.104 millioner kroner og hadde 39.572 plasser (foreløpig tall fra SSB). Dette tilsvarer 1.392.500 kroner per plass per år

3.10 Budsjettvirkning

FHI angir at man har benyttet anslag fra Legemiddelverket for rituksimab og okrelizumab for å beregne budsjettvirkningene av disse to legemidlene. Når det gjelder metode for budsjettanalyser, presenterer FHI dette over tre linjer, men disse er sladdet. Så vidt vi kan se er det ikke presentert noen tall for budsjettvirkninger i rapporten. Leseren kan altså vurdere hverken metode for budsjettanalysene eller se resultatene.

Vi vil generelt si at anslag for budsjettvirkning må ventes å være lavere enn behandlingsretningslinjer for behandling skulle tilsi. Forklaringen er at pasientene av ulike grunner slutter med behandlingen tidligere enn anbefalt eller bruker lavere dose enn forskrevet. Dessuten faller prisene som følge av priskonkurranse og tap av patent. Oslo Economics har nylig gjort en gjennomgang av Legemiddelverkets metodevurderinger av PD1/PDL1-behandling. Denne viste at de faktiske, samlede kostnader for medikamentgruppen var mindre enn halvparten av Legemiddelverkets anslag, selv etter at budsjettanalysene var justert for antatt rabattnivå (<https://www.dagensmedisin.no/contentassets/ca12168fdd754b2e8051c8186fc69272/3.-ivar-sonbo-kristiansenimmunterapi Norge arendalsuka isk13 aug2019.pdf>).

3.11 FHI-rapportens diskusjonsdel

Rapportens diskusjonsdel drøfter enkelte metodeproblemer, særlig beregning av kostnader ved legemiddelinfusjoner. Den drøfter imidlertid ikke de sentrale problemene knyttet til sannsynligheten for sykdomsprogresjon og om modellen er i samsvar med hva man mener å vite om sykdomsforløpet. Den drøfter heller ikke hva kliniske studier viser om behandlingsvarighet eller hvorvidt det er realistisk at pasientene står på samme sykdomsmodifiserende behandling i 20 år. Medline har 436 treff på nøkkelordene cost-effectiveness og multiple sclerosis. Selv om de fleste av disse er trolig mindre relevante for den norske problemstillingen, ville det ha vært nyttig å sammenligne utenlandske anslag for QALY-gevinster med FHIs anslag.

4. Diskusjon

Vår gjennomgang av FHIs helseøkonomiske rapport tyder på en rekke og potensielt alvorlige svakheter knyttet til simulering av sykdomsforløp, behandlingsvarighet og helsetjenestekostnader. Disse feil og svakheter betyr at både kostnads- og effektanslag i FHI-rapporten kan avvike betydelig fra de faktiske verdier. Et gjennomgående problem er at metode og input-data ikke er presentert i samsvar med retningslinjer for rapportering av helseøkonomiske analyser (SLV 2018, Husereau 2013). Når metodene er såpass knapt fremstilt, kan vi ikke utelukke at vi har misforstått parametriseringen av modellen og tar forbehold om dette.

4.1 Konsekvenser for kostnadseffektivitet

Etter vår oppfatning er FHIs helseøkonomiske analyse bygget på en modell som egner seg godt til å belyse kostnadseffektiviteten ved MS-behandling. Den har imidlertid flere alvorlige svakheter som drøftet ovenfor. Disse kan medføre betydelig feil i beregningen av så vel kostnader som behandlingseffekter.

På kostnadssiden er antagelsen om 20 års behandling uten skifte til annen sykdomsmodifiserende behandling nokså urealistisk. Dette betyr at både legemiddelkostnadene og helsegevinstene blir overvurdert. Mer realistiske antagelser om behandlingsvarighet vil bringe ned de totale behandlingskostnader, men samtidig vil behandlingseffekten bli lavere. De øvrige helsetjenestekostnader betydelig undervurdert fordi de stort sett bare omfatter pasientens egne utgifter, ikke helsetjenestens kostnader.

Når modellen tilsier at en betydelig del av pasientene etter 20 år både med og særlig uten behandling er rullestolbundet, sengeliggende eller døde, betyr at den overvurderer sykdomsprogresjonen. Det betyr trolig at modellen også overvurderer behandlingseffekter. Hva de samlede effekter av alle disse svakheter betyr for kostnader og effekter av det enkelte legemiddel og deres relative kostnadseffektivitet, kan man ikke vurdere før det er gjort en modellanalyse med mer realistiske forutsetninger.

4.2 Kostnadseffektivitet

Vurdering av kostnadseffektivitet forutsetter at man har beregnet samlede langtidskostnader (legemidler og andre kostnader) og helsegevinst målt som kvalitetsjusterte leveår. De fleste kostnadstill i FHI-rapporten er sladdet (FHI 2019b). FHIs modell tilsier at pasientene, sammenlignet med ingen behandling, kan vinne mellom 0,2774 (Glatiramer 40mg) og 1,2004 (okrelizumab) QALYs ved sykdomsmodifiserende behandling. Fremtidige QALY-gevinster er justert med 4% kalkulasjonsrente, og gevinstene er således meget betydelige. Validiteten av tallene er imidlertid usikker fordi modellen ikke passer med den sykdomsprogresjon man kan vente i Norge. I motsetning til Legemiddelverket presenterer ikke FHI samlede langtidskostnader basert på godkjente, offentlige maksimalpriser for legemidlene. Rapporten anslår at 20 års behandling av RRMS uten bruk av sykdomsmodifiserende legemidler kan ventes å koste 718.885 kroner diskontert 4% årlig. Dette anslaget er åpenbart for lavt og sterkt i strid med FHIs tidligere anslag.

Da FHI ikke presenterer tall for langtidskostnader sammen med langtidseffekter (QALY-gevinster), er det ikke mulig å gjøre en fullstendig vurdering av kostnadseffektiviteten. I omtalen av de probabilistiske sensitivitetsanalysene, som er sladdet, angis enkelte rangeringer. En fullstendig vurdering av kostnadseffektiviteten ved de ulike sykdomsmodifiserende legemidlene krever imidlertid at man har korrekte tall for både langtidskostnader og langtidseffekter for alle de aktuelle behandlingene. Leseren av rapporten har således ingen mulighet til en fullstendig vurdering av kostnadseffektivitet selv om grunnlagstallene skulle være korrekte.

4.3 Konklusjon

Oppsummert synes den helseøkonomiske modellen, slik den er parametrisert, å passe dårlig med sykdommens naturlige forløp, og det blir da høyst usikkert om modellens resultater blir rimelige både hva angår kostnader og helsegevinster. Behandlingsområdet er krevende å modellere, og vi er innforstått med at FHI hadde knappe tidsfrister for sine analyser. Vi mener likevel at rapporten, i sin nåværende form, er uegnet til å treffe beslutninger om prioritering eller valg av behandling. Da modellens logikk og struktur er godt tilpasset problemstillingen, kan den justeres slik at den gir realistisk sykdomsprogresjon, behandlingskostnader og helsegevinster.

5. Referanser

- Chalmer TA et al. Early versus later treatment start in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 1262.
- FH 2016. Couto E, Hamidi V, Ringerike T, Odgaard-Jensen J, Harboe I, Klemp M. NIPH Systematic Reviews. In: *Medicines Used for Multiple Sclerosis - A Health Technology Assessment*. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2016.
- FH 2019b. Hagen G, Højslev LU, Fretheim A, Hamidi V. Health Economic Evaluation: Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.
- FH 2019a. Tjelle TE, Rose CJ, Ohm IK, Pike E, Håheim LL, Bidonde J, Fretheim A, Juvet LK. Disease-modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis, including rituximab. A health technology assessment. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.
- Hamidi V et al. A Multiple Treatment Comparison of Eleven Disease-Modifying Drugs Used for Multiple Sclerosis. *Journal of clinical medicine research* 2018; 10: 88-105.
- Husereau et al. Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS). *Value Health*. 2013; 16(2): 231-250.
- Jacobsen C et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1109-15.
- Kremenchutzky-M et al. The natural history of MS: a geographically based study 7: Progressive-relapsing and relapsing-progressive multiple sclerosis – a re-evaluation. *Brain* 1999; 122: 1941-9.
- Kremenchutzky-M et al. The natural history of MS: a geographically based study 9: Observations of the progressive phase of the disease. *Brain* 2006; 129: 584-94.
- Lunde-HMB et al. Survival and cause of death in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 621-25.
- Palace J et al. UK multiple sclerosis risk-sharing scheme: a new natural history dataset and an improved Markov model. *BMJ Open* 2014; 4: e004073.
- Scalfari A et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 67-75.
- SLV 2018. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. Oslo: Statens legemiddelverk, 2018.
- Svendsen B, Grytten N, Bo L, Aarseth H, Smedal T, Myhr KM. The economic impact of multiple sclerosis to the patients and their families in Norway. *Europ J Health Econ. HEPAC : health economics in prevention and care* 2018;19(9):1243-57.
- Spelman T et al. Comparative effectiveness of rituximab relative to IFN-beta or glatiramer acetate. *Multiple Sclerosis Journal* 2018; 24: 1087-95.
- Weinschenker BG et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study. *Brain* 1989; 112: 133-46.

Vedlegg A – Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Score	Description
1.0-1.5	No disability, minimal signs in one FS
2	Minimal disability in one FS
2.5	Mild disability in one FS or minimal disability in two FS
3	Moderate disability in one FS, or mild disability in three or four FS. No impairment to walking
3.5	Moderate disability in one FS and more than minimal disability in several others. No impairment to walking
4	Significant disability but self-sufficient and up and about some 12 hours a day. Able to walk without aid or rest for 500m
4.5	Significant disability but up and about much of the day, able to work a full day, may otherwise have some limitation of full activity or require minimal assistance. Able to walk without aid or rest for 300m
5	Disability severe enough to impair full daily activities and ability to work a full day without special provisions. Able to walk without aid or rest for 200m
5.5	Disability severe enough to preclude full daily activities. Able to walk without aid or rest for 100m
6	Requires a walking aid – cane, crutch, etc. – to walk about 100m with or without resting
6.5	Requires two walking aids – pair of canes, crutches, etc. – to walk about 20m without resting
7	Unable to walk beyond approximately 5m even with aid. Essentially restricted to wheelchair; though wheels self in standard wheelchair and transfers alone. Up and about in wheelchair some 12 hours a day
7.5	Unable to take more than a few steps. Restricted to wheelchair and may need aid in transferring. Can wheel self but cannot carry on in standard wheelchair for a full day and may require a motorised wheelchair
8	Essentially restricted to bed or chair or pushed in wheelchair. May be out of bed itself much of the day. Retains many self-care functions. Generally has effective use of arms
8.5	Essentially restricted to bed much of day. Has some effective use of arms retains some self-care functions
9	Confined to bed. Can still communicate and eat
9.5	Confined to bed and totally dependent. Unable to communicate effectively or eat/swallow

Vedlegg B – Statistiker Henrik Støvrings vurdering av FHIs nettverksmetaanalyse

Evaluering af Folkehelseinstituttets rapport om effekt av sykdomsmodifiserende legemidler – behandlingseffekt af rituximab

Dato: 3. oktober 2019

Henrik Støvring
Stats4all
Runevej 53
8210 Aarhus V
Danmark
CVR 33272359

Baggrund og formål

Multipel Sclerose (MS) er en alvorlig sykdom med et langt forløb karakteriseret ved gentagne relaps og remissionsperioder, hvor sværhedsgraden af relaps forsterkes, når patienten har gjennomgået mange tidligere tilbakefald. MS diagnosticeres typisk i 30-års alderen og følges så af et 20-30 årigt sykdomsforløb. Patienter kan typisk forvente at miste 5-10 års levetid på grund af sykdommen. I det lange sykdomsforløb vil de fleste patienter gjennomgå behandlingsperioder med forskjellige medikamenter, hvor valget af et medikament på et givent tidspunkt vil afhænge af, hvordan patienten har reagert på de medikamenter, patienten tidligere har mottaget. Behandlingsforløb er derfor ofte komplekse og kan vanskeliglig sammenlignes direkte mellom forskjellige patienter/patienttyper.

FHI har i sin rapport lavet en network meta-analyse (NMA) af de medikamenter, som er relevante i en norsk kontekst (FH 2019a). Da kun få randomiserede studier er gjennomført med direkte sammenligninger af aktive, moderne behandlinger inndrages også observationelle studier i analysen. Medikamenterne sammenlignes primært på fire aspekter: Relaps, progression, alvorlige bivirkninger (SAE) og withdrawal. Disse fire aspekter rapporteres i Radar plots, som giver et overblik over et medikaments samlede virkningsprofil (figur 26, side 57). Generelt bør polygoner med størst areal foretrekkes, om end ikke alle fire aspekter nødvendigvis bør tillægges samme vøgt. Rituximab 500/1000 mg har sammen med alemtuzumab 12 mg, natalizumab 300 mg og ocrelizumab 300 mg nogenlunde samme størrelse polygon. De tre sidste synes at have bedre effekt i forhold til relaps og progression, mens rituximab ser ud til at have en fordelagtig bivirkningsprofil. Rapporten vurderer dog, at den spesifikke rangering er usikker og at særlig graden af evidens for effekterne af rituximab er lav, da den primære evidens for rituximab stammer fra et observationelt studie.

Formålet med dette notat er at vurdere denne konklusjon.

Vurdering af NMA

FHI beskriver tre overordnede tilgange til analyse, som representerer tre forskjellige versjoner af NMA. Den analytiske tilgang er basert på, at hver behandlingsarm i hvert studie indgår med et estimat og en standard error (SE, mål for præcision). Hvor der ikke har været opplyst en SE direkte, har FHI selv beregnet den ud fra konfidensintervaller (CI) ved bruk af standardformler for sammenhængen mellom bredden af CI og SE. Hvor utfaldene i trials har været rater (fx annualised relapse rate) er estimerne blevet modelleret som normalfordelte på log-skala (FH 2019a, side 80), hvilket er standard jf Poisson-baserte analyser af incidens- og mortalitetsrater.

For at beskrive den anvendte NMA med random effects, som foretrekkes af FHI (den tredje model, Table 11, FH 2019a, side 83) kan vi anvende flg notation: Vi lader det j te inkluderede studies estimat for relapsraten i behandlingsarm i med behandling k være givet ved r_{ijk} med tilhørende SE ($SE(r_{ijk})$). Modellen, som beskrives af FHI, kan da skrives som (FH 2019a, side 82 nederst):

$$\log(r_{ijk}) = b_0 + b_k + a \cdot I(NRS) + \gamma_{[j]} + \eta_{[NRS:j]} + \epsilon$$

I denne model-ligning er b_0 log-raten for reference-behandling (Placebo – FH 2019a, side 84), b_k er kontrasten på log-rate skala mellem behandling k og reference, a er en effekt som ikke-randomiserede studier gennemsnitligt afviger fra randomiserede studier med. Alle disse effekter er systematiske, dvs. de udtrykker gennemsnitlige log-rater (b_0) eller gennemsnitlige forskelle mellem log-rater (b_k og a). γ_j er en random effekt for studie j , dvs en effekt som deles mellem armene i studie j . Tilsvarende er $\eta_{[NRS:j]}$ en random effekt, som repræsenterer variation imellem randomiserede studier og ikke-randomiserede studier. Beskrivelsen af denne effekt er ikke helt klar ("...and between randomised and non-randomised evidence" (FH 2019a, side 82)) da man ved læsning af Efthimiou et al (96), som FHI rapporten henviser til har, får indtryk af, at denne effekt repræsenterer en random effekt for hhv randomiserede studier og ikke randomiserede studier (dvs sådan som det er skrevet i ovenstående modelligning). ϵ er den uforklarede variation i NMA modellen, hvilket vil sige, hvordan det enkelte studies estimat afviger fra det forventede ud fra modellen. Da forekomsten af events generelt synes lav i de inkluderede studier vil en analyse baseret på rater (eller risiko) være tilnærmelsesvis sammenlignelige med resultater baseret på HR.

Ovenstående model sikrer i princippet, at effekten fra hvert studies interne sammenligning bevares, da der er en studiespecifik random-effekt, som modellerer, hvordan et givent studie i begge arme afviger fra de andre studier. Der er derfor ikke behov for at korrigere for patientsammensætning og andre kovariater, som varierer i mellem studier, da disse så at sige opfanges af den studiespecifikke random effect. Dette forudsætter dog (som NMA generelt forudsætter), at der ikke er interaktion mellem patientmix og effekten der ses i det enkelte studie (transitivitet). Denne antagelse kan for eksempel være problematisk, hvis varighed af behandling og dermed effekt af behandling varierer mellem studierne hvilket må antages at være tilfældet her. FHI-rapporten har ikke analyseret medikament-overlevelse (adherence) som formodes at variere mellem medikamenter og studier. Behandlingseffekten vil afhænge sygdommens progression, hvilket kan sætte spørgsmålstejn ved antagelsen om, at der ikke interaktion mellem patientsammensætning og medikamenteffekt. I princippet vil den af FHI anvendt model sikre, at der korrigeres for en systematisk forskel mellem randomiserede og ikke-randomiserede studier, samt at der kan være forskellig grad af heterogenitet mellem studier i de to kategorier. I protokollen omtales modellen som en variant af en generalized linear model (GLM), hvor estimationen sker med vægte baseret på SE (Tjelle, n.d.).

Selv om ovenstående repræsenterer et kvalificeret bud på den model, som FHI har anvendt, ville det være ønskeligt, hvis FHI eksplicit havde angivet den anvendte model. FHI anerkender selv, at modellen er kompleks og at de har haft behov for at søge ekstern bistand til implementering af modellen i en angivet statistikpakke (FH 2019a, side 83). Det bidrager heller ikke til afklaring, at modellen beskrives som en "...frequentist arm-wise version of the class of models proposed by Efthimiou et al. (96) to combine randomised and non-randomised evidence in an NMA." (FH 2019a, side 83) I Efthimiou referencen, der henvises til, optræder flere versioner af modeller for denne analysetilgang og det er ikke klart, præcist hvilken af disse, som søges emuleret af FHIs version (Efthimiou et al. 2017). I protokollen for FHIs analyse henvises primært til andre artikler, nemlig (Rücker 2012; Schwarzer, Carpenter, and Rücker 2015), jævnfør (Tjelle, n.d.). Hverken i protokol eller rapport fremgår den præcise matematiske modelligning, og uden denne vurderes det vanskeligt at replicere analysen nøjagtigt. Det er dog en styrke ved rapporten, at der i appendiks rapporteres effektestimater fra de forskellige modeller, som FHI har anvendt i analysen, og der ses generelt konsistens mellem effektestimater fra forskellige modeller.

Det er en styrke ved undersøgelsen, at rapporten dokumenterer afvigelser fra den præ-specificerede protokol. Afvigelserne synes primært at skyldes nødvendigheden af at foretage pragmatiske modelleringsvalg i lyset af den sparsomme underliggende evidens, der har været tilgængelig for inklusion i FHIs analyse. En afvigelse fra protokollen er indhentning af data direkte fra forfatterne af et svensk baseret studie (Spelman et al. 2018), hvor INF- β /GA gruppens relapse events og risikotid splittes op på de to behandlinger. Det er vanskeligt at vurdere konsekvensen af dette. På den ene side sikrer den, at sammenligningen med andre studier ikke sløres af en heterogent sammensat aktiv komparatorgruppe. På den anden side bryder det den balancering mellem behandlingsarmene, som internt i studiet er opnået ved at anvende propensity scores til at matche patienter. Det er vanskeligt at sige i hvilken retning, dette vil påvirke estimaterne i NMA. Generelt ses en tendens til, at NMA finder effekter med bredere sikkerhedsintervaller end i de individuelle studier, især hvor graden af evidens er lav. Dette er forventeligt, da sammenligning af studier fra forskellige settings er mere usikre end interne sammenligninger i et enkelt studie. Dette kan formodentlig forklare forskellen mellem fx Rituximab vs INF- β /GA hvad disability progression angår. Spelman 2018 finder i den direkte sammenligning en HR på 0.86 (0.52; 1.43) (Figure 2, Spelman et al. 2018), mens FHI angiver estimater i størrelsesorden 0.56 til 0.66, men med væsentligt bredere sikkerhedsintervaller, fx (0.21; 2.02 for Rituximab vs INF- β) (Figure 9, side 33, FH 2019a). Der er

således ikke umiddelbart modstrid mellem de forskellige estimater, da de alle er upræcise, ikke mindst baseret på NMA. At sikkerhedsintervaller er bredere baseret på NMA er forventeligt, da de også afspejler heterogenitet mellem studier – effekt af af INF- β relativt til placebo vil således kunne forventes at variere mellem forskellige studier, men estimeres som en effekt.

Vurdering af evidensen baseret på observationelle studier, særligt med hensyn til rituximab

Der er kun udført et randomiseret fase II studie af effekten af rituximab ved behandling af multipel sclerose, og det er derfor vigtigt at vurdere validiteten af de observationelle, ikke-randomiserede studier. Her er studiet af Spelman et al. 2018 centralt.

Samlet set vurderer FHI evidensen for rituximab som lav, fordi der kun er udført et randomiseret forsøg med sammenligning med Placebo, hvor designet giver høj risiko for bias (FH 2019a, side 21). At det randomiserede studie har en høj risiko for bias forekommer at være en rimelig vurdering med det lave antal patienter inkluderet i studiet og med valget af en ikke-aktiv komparator behandling (placebo). Uden yderligere randomiserede studier er evidensen derfor i sagens natur begrænset til at komme fra observationelle studier. Observationelle studier kan give pålidelig og troværdig evidens, men det forudsætter, at de har justeret og helst elimineret de relevante kilder til bias. Det er derfor vigtigt at overveje, hvilke kilder til bias, der må forventes at være til stede i observationelle studier af medikamenters effekt på MS.

Bias i observationelle studier af medikamenters effekt på MS

De bias-kilder, som forekommer at være særligt relevante i observationelle studier af behandling for MS, er:

- **Confounding by disease severity**

Det må forventes, at svært syge patienter tilbydes mere aggressiv behandling med større risiko for bivirkninger end patienter med en mildere grad af sygdom. Behandling, som er mere virksom og derfor vælges som "second line treatment", kan i naive sammenligninger nemt fremstå som en behandling, der tolereres dårligt af patienten og har lav effekt, hvis den sammenlignes direkte med en "first line treatment". Dette kan imødegås ved at sammenligne patientgrupper, som har samme fordeling af sværhedsgrad af sygdommen (den såkaldte *exchangeability* antagelse).

- **Tolerans og effekt af tidligere behandling**

At en patient tidligere har oplevet svigt af en behandling eller manglende tolerans for en behandling kan have indflydelse på valg af det følgende medikament. Dette kan give skævhed i sammenligningen mellem to medikamenter, hvis det ene medikament oftere gives til patienter, som ikke havde effekt af behandling eller ikke kunne tolerere bivirkningerne. Denne bias imødegås ved at sammenligne patientgrupper, som ideelt set har haft samme forudgående behandlingsforløb.

- **Sygdomsvarighed**

Denne bias kan vise sig i to retninger. På den ene side vil patienter, som har haft sygdommen i lang tid typisk have en mere fremskreden sygdom, det vil sige sygdom i mere svær grad. Samtidigt vil patienter, som har haft MS i lang tid, typisk være patienter, som enten har en mindre aggressivt progredierende sygdom eller er mere modstandsdygtige overfor sygdommen. Denne bias optræder, når der anvendes prævalente patientkohorter i observationelle designs, hvilket vil sige, at patienter ikke inkluderes ved første diagnose af sygdommen. I stedet inkluderes de patienter som har overlevet indtil et inklusionstidspunkt, som typisk er en kortere eller længere tidsperiode, hvor der er indsamlet registerdata for patientgruppen. Denne bias imødegås ved at sammenligne patienter med samme varighed af sygdommen ved inklusion.

For at kunne sammenligne en effekt estimeret i et observationelt studie med et tilsvarende randomiseret studie er det generelt en forudsætning, at der i det observationelle studie er anvendt et *new user design* med en relevant komparator (Lund, Richardson, and Stürmer 2015; Yoshida, Solomon, and Kim 2015). Hvis der ikke anvendes et *new user design* vil tolerans af behandling skævvride den tilsyneladende behandlingseffekt, så et medikament med dårlig tolerans fremstår som en behandling med større effekt end det i virkeligheden har – patienter som tåler medikamentet i længere tid kan være mere robuste og have større modstandskraft også over for selve sygdommen (en variant af "healthy worker survivor effect").

Vurdering af Spelman et al. 2018

I vurderingen af rituximab benytter FHI primært et observationelt studie spel (Spelman et al. 2018). Studiet finder en betydelig effekt af rituximab sammenlignet med INF- β og glatiramer acetate (GA), for så vidt angår relapsraten, der estimeres til at være 87% lavere med Rituximab sammenlignet med INF- β /GA. For *three month confirmed disability progression* var der ikke en signifikant forskel (HR 0.86 (0.52; 1.43)).

I fraværet af randomisering er analysen baseret på *propensity scores* (PS). PS estimerer sandsynligheden for, at en given patient ved baseline vil modtage rituximab blandt alle som modtager enten rituximab eller INF- β /GA. Estimationen baseres på patient karakteristika tilgængelige ved baseline. Efterfølgende matches patienter, som faktisk fik rituximab, med patienter, som fik INF- β /GA, så de matchede personer har tilnærmelsesvis samme PS. Dermed sammenlignes patienter med tilnærmelsesvis ens sandsynlighed for at modtage rituximab, hvilket efterligner et randomiseret forsøg, hvor alle patienter typisk har eksakt samme chance for at få en given behandling. Forskellen er, at PS kun skaber balancering ud fra observerede karakteristika, mens et randomiseret studie balancerer både observerede og uobserverede karakteristika.

Studiet af Spelman et al. (2018) adresserer eksplicit de bias-kilder, som er gennemgået ovenfor, og artiklen viser i Table 2, at PS tilgangen har balanceret patienternes køn, alder, sværhedsgrad af sygdom (EDSS), sygdomsvarighed, antal af tidligere behandlinger og forekomst af relapse i op til to år før inklusion i studiet. Som FHI vurderer (FH 2019a, side 21) er der derfor umiddelbart lav risiko for bias i studiets estimer af effekterne af rituximab.

De primære begrænsninger ved Spelman et al. studiet er beskrivelsen af den inkluderede studiepopulation og definitionen af, hvornår en patient er persistent med sin behandling, alternativt afbryder sin behandling (discontinuation). Det svenske MS register indeholder ifølge artiklen information om 80% af de svenske MS patienter, men da indrapportering åbenbart er frivilligt for den behandlende læge er det vanskeligt at vurdere, hvilken selektion af patientgruppen dette indebærer. Det kan ikke udelukkes, at patienter og læger som ikke indgår i registeret adskiller sig systematisk fra dem som indgår. Der er ikke dog umiddelbart grund til at tro, at selektionen skulle være knyttet til, hvilken behandling patienterne modtager. Hvad angår persistens/afbrydelse af behandling er der ikke angivet om dette defineres ud fra nogle kriterier for medicinbrug eller om det registreres af den behandlende læge. Hvis det sker ud fra kriterier, er disse ikke oplyst. Det er en styrke ved studiet at patienter i begge grupper har skullet modtage behandling i mindst tre måneder med index-medikamentet for at kunne indgå.

Det er en styrke ved studiet af Spelman et al (2018), at der er gennemført en egentlig bias-analyse, som finder at der skal være markant uobserveret confounding, for at dette vil kunne forklare de observerede associationer. Det er dog vigtigt at huske, at confounding selv i mindre omfang vil kunne forklare noget af de observerede associationer. Der er med andre ord en risiko for at effekten er overvurderet, selv om det ikke forekommer plausibelt, at den alene skyldes uobserveret confounding.

Sammenfatning

Evidensen for rituximab til behandling af MS er sparsom og består hovedsageligt af et mindre, randomiseret studie med betydelig risiko for bias, samt et observationelt studie, som viser betydelig effekt i en svensk kohorte af MS patienter (Spelman et al. 2018), hvad angår funktionsevne (EDSS). Studiet vurderes af FHI til at have lav risiko for bias. Denne vurdering forekommer rimelig, idet artiklen anvender en analyse baseret på propensity scores, der har formået at balancere observerede patientkarakteristika, og at artiklen indeholder en eksplicit bias-analyse for at vurdere, hvorvidt resultaterne kan skyldes uobserveret confounding. Ud fra rutinemæssigt anvendte Cochrane-kriterier for validiteten af evidens, nedgraderes artiklen imidlertid til at have lav sikkerhed for evidens ("we judged the certainty of evidence...to be low", (FH 2019a, side 25), da den ikke bygger på et randomiseret studie. Dette forekommer umiddelbart at afvige fra FHIs egen vurdering af, at studiet har lav risiko for bias. Randomisering er generelt det bedste værn mod uobserveret bias, men hvis resultaterne i et observationelt studie ikke skyldes bias, er det vanskeligt at se, hvorfor studiets validitet skulle være lav.

Selv om den valgte tilgang til Network Meta Analyse overordnet set virker velvalgt, er det vanskeligt entydigt at afgøre, hvilken betydning den endelige udformning af modellen har haft på resultaterne. Ingen af de anvendte NMA modeller skrives eksplicit op, og der henvises i rapporten til privat korrespondance i udformningen af den endelige model. FHI rapporten beskriver evidensen som sparsom og den udtrykker lav tillid til nogle af resultaterne. Selv om det overordnede resultat angående rangering af de forskellige medikamenter fremstår troværdigt, gør usikkerhederne i analysen det vanskeligt at give entydige behandlingsrekommendationer.

- FHIs rapport præsenterer generelt et stort og grundigt arbejde af god kvalitet, om end metodebeskrivelsen kunne være mere detaljeret.
- Det er vanskeligt at identificere den præcise model, som er anvendt i den udførte NMA, hvorfor det vil være vanskeligt at replicere analysen.

- Rapporten tager relevante forbehold for graden af evidens, det har været muligt at inkludere i rapporten, mens den i mindre grad tager forbehold for usikkerheden i resultaterne, som skyldes modelvalg for NMA.
- Rangeringen af medikamenterne forekommer troværdig, om end den er usikker. FHI rapporten gør opmærksom på denne usikkerhed.
- Evidens for rituximab er primært hentet fra et velgennemført svensk register studie baseret på propensity scores for at sikre sammenlignelige behandlingsarme. Det er usikkert, hvilken betydning det har haft for FHIs NMA, at studiet indgår efter opsplitning af INF- β /GA behandlingsarmen i to arme. Denne usikkerhed kunne have fremgået tydeligere af FHIs rapport.

Referencer

- Efthimiou, Orestis, Dimitris Mavridis, Thomas P. A. Debray, Myrto Samara, Mark Belger, George C. M. Siontis, Stefan Leucht, and Georgia Salanti. 2017. "Combining Randomized and Non-Randomized Evidence in Network Meta-Analysis." *Statistics in Medicine* 36 (8): 1210–26. <https://doi.org/10.1002/sim.7223>.
- FH 2019a. Tjelle, Torunn E, Christopher James Rose, Ingrid Kristine Ohm, Eva Pike, Lise Lund Håheim, Julia Bidonde, Atle Fretheim, and Lene Kristine Juvet. 2019. "Disease-Modifying Treatments for Relapsing Remitting Multiple Sclerosis, Including Rituximab. A Health Technology Assessment. - NIPH." Oslo, Norway.
- Lund, Jennifer L, David B Richardson, and Til Stürmer. 2015. "The Active Comparator, New User Study Design in Pharmacoepidemiology: Historical Foundations and Contemporary Application." *Current Epidemiology Reports* 2 (4): 221–28. <https://doi.org/10.1007/s40471-015-0053-5>.
- Rücker, Gerta. 2012. "Network Meta-Analysis, Electrical Networks and Graph Theory." *Research Synthesis Methods* 3 (4): 312–24. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1058>.
- Schwarzer, Guido, James R. Carpenter, and Gerta Rücker. 2015. *Meta-Analysis with R*. Use R! Cham: Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0>.
- Spelman, Tim, Thomas Frisell, Fredrik Piehl, and Jan Hillert. 2018. "Comparative Effectiveness of Rituximab Relative to IFN- β or Glatiramer Acetate in Relapsing-Remitting MS from the Swedish MS Registry." *Multiple Sclerosis Journal* 24 (8): 1087–95. <https://doi.org/10.1177/1352458517713668>.
- Tjelle, Torunn E. n.d. "Project Plan: Health Technology Assessment of Medicines Used for Multiple Sclerosis. Part I: RRMS." Oslo, Norway.
- Yoshida, Kazuki, Daniel H Solomon, and Seoyoung C Kim. 2015. "Active-Comparator Design and New-User Design in Observational Studies." *Nature Reviews. Rheumatology* 11 (7): 437–41. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.30>.

osloeconomics

www.osloeconomics.no

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

Besøksadresse:
Kronprinsesse Märthas plass 1
0160 Oslo

Postadresse:
Postboks 1562 Vika
0118 Oslo



High level appraisal of the Norwegian Institute of Public Health's report "Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis, including rituximab"

This document provides a brief overview of the key data and methodological considerations/limitations of the approach taken by the Norwegian Institute of Public Health (NIPH) in their clinical effectiveness/safety assessment in "Disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis, including rituximab". It is not possible to know the details of all the methods used in the report due to lack of explanation and reporting. The assessment is based on our understanding of the report.

SUMMARY

The NIPH collected and reviewed the evidence for clinical effectiveness and general safety issues for disease modifying treatments for relapsing remitting multiple sclerosis, synthesised evidence from randomised controlled trials and non-randomised registry-based studies using network meta-analysis methods.

Upon review, a number of data and methodological limitations have been identified that require further consideration, these include:

- **General methods description** - reproducibility; the available information would not allow us to reproduce the analysis. Therefore, a thorough assessment of the methodology used is not possible. Such limited reporting does not support transparent decision making
- **Data** - publication bias and risk of bias assessment, lack of transparency on some data inputs to the comparative effectiveness;
 - Publication bias - non-randomised studies (NRS) are not typically registered with health authorities as randomised controlled trials are, therefore, may be subject to considerable publication bias.
 - Risk of bias - RCTs remain the gold standard in the hierarchy of evidence types to be used to address treatment efficacy, as randomisation balances unknown and unmeasured confounders. A high rating on a NRS risk of bias checklist (e.g. green, see Table 1 in NIPH report) does not change the fact that this is a NRS, and does not necessarily trump evidence to be gleaned from an RCT
 - Unpublished results were added to the comparative effectiveness modelling that lack supportive detail and were not subjected to a peer-review process. It is unclear how such data are to be assessed or evaluated as to their quality or appropriateness
- **Methods** - bias adjustment, downweighting and arm level (breaks randomisation); in some cases it is not clear how the NIPH addressed bias in the analysis and the NIPH's preferred analytical model (an arm-wise network meta-regression) breaks randomisation and is, therefore, discussed controversially in the literature.

Given the above, disease modifying therapies included in the NIPH assessment that rely largely on non-randomised data cannot be reliably included in evidence-based decisions.

General methods summary

Network meta-analysis (general high-level summary):

“Conventional meta-analysis synthesises evidence from studies that each compare a single pair of treatments (e.g., a treatment of interest versus placebo). NMA is a generalisation of conventional meta-analysis to the case where there are multiple treatments, and therefore multiple pairs of treatments that may be compared (91).” NIPH report p. 81.

Meta-regression (high-level summary):

Studies included in a meta-analysis may differ systematically in terms of populations, protocols, trial settings, etc. Meta-regression aims at adjusting for such differences and thereby reduce potential biases that may arise from these differences.

Meta-regression requires an understanding of the covariates expected to impact on treatment effects (so-called effect modifiers). Also, these covariates must be measured and reported in all studies synthesized in the meta-regression model. For a detailed discussion of meta-regression, see for example Chapter 8 in the book by Dias et al. (2018).¹

NIPH used a meta-regression to model “systematic differences between randomized and non-randomized evidence” (p. 82 of NIPH report).

DETAILED EXPLANATION

- General methods description and reproducibility
- Publication bias
- Risk of bias assessment
- Lack of transparency on some data inputs
- Analysis of non-randomized studies
- Bias adjustment
- Downweighting
- Arm level (breaks randomisation)

General methods description and reproducibility

- The NIPH report provides a narrative summary of the analysis methods used. The primary network meta-regression model is outlined in the text, but no detailed description is given. In particular, a full (mathematical) model specification is lacking, and neither the analysis code nor the analysis data sets are given. The available information would not allow to reproduce the analysis. Therefore, a thorough assessment of the methodology used is not possible. Roche has asked for the full (mathematical) model specification, but this request was rejected by NIPH.

Publication bias

¹ Dias, Sofia, A. E. Ades, Nicky J. Welton, Jeroen P. Jansen, and Alex J. Sutton. 2018. *Network Meta-Analysis for Decision Making*. Wiley Series in Statistics in Practice. Hoboken, NJ: Wiley.

- Non-randomised studies (NRS) are not typically registered with health authorities as randomised controlled trials are (e.g. www.clinicaltrials.gov). As a result, relying on published NRS may mean that the evidence included in the network meta-analysis is biased towards positive and/or significant findings that the authors chose and managed to get into the public domain.²

Risk of bias assessment

- Although they can be subjective and lead to slightly different conclusions regarding the quality of a study (see Table 1 below), we do recognise the usefulness of checklist tools to assess the risk of bias in a given study. However, some checklists are designed for RCTs (e.g. Risk of bias tool from the Cochrane handbook³ as used by NIPH report), and other checklists for NRS (e.g. checklist for cohort studies from the Handbook of Norwegian Institute of Public Health⁴, as used in the NIPH report). A high rating on an NRS checklist (e.g. green, see Table 1 in NIPH report) does not change the fact that this is an NRS, and does not necessarily trump evidence to be gleaned from an RCT—even one ranked quite poorly on an RCT checklist itself (e.g. red, see table 1). RCTs remain the gold standard in the hierarchy of evidence types to be used to address treatment efficacy, as randomisation balances unknown and unmeasured confounders⁵. We find Table 1 to be misleading regarding the relative quality of different evidence types.

Lack of transparency on some data inputs

- Unpublished results were added to the comparative effectiveness modelling that lack supportive detail and were not subjected to a peer-review process. It is unclear how such data are to be assessed or evaluated as to their quality or appropriateness.

Analysis of NRS

- Randomization balances all confounding factors across treatment groups, whether observed or unobserved, known or unknown. Differences in outcomes between arms within a well conducted RCT are thus deemed to be the consequence of differences in treatments. Treatment comparisons from non-randomized studies come at an increased risk of bias since confounding factors may not be balanced across treatment groups, among other limitations. Sophisticated causal inference methods have been proposed in the literature (such as propensity scores or instrumental variables).⁶ The NIPH report does

² Light RJ, Pillemer DB, *Summing up: the science of reviewing research*. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1984; Rothman KR, Greenland S, *Modern Epidemiology Second* (2nd) Edition, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia PA, USA, 1998

³ Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies: Cochrane tools [cited December]. Available from: https://handbook-5-1.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm

⁴ Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok. 2014. Available from:

<https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>

⁵ McAlister F, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL, Users' guides to the medical literature. XIX Applying clinical trial results. B Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *Journal of the American Medical Association* 1999;**282**: 1371-1377

⁶ Rita Faria et al., "NICE DSU Technical Support Document 17: THE USE OF OBSERVATIONAL DATA TO INFORM ESTIMATES OF TREATMENT EFFECTIVENESS IN TECHNOLOGY APPRAISAL:



not mention such approaches, although they did identify a study that used propensity score matching. The reader cannot judge whether the NRS data have been analyzed appropriately to provide valid summary level inputs into the synthesis of RCT and NRS data in the meta-regression.

Bias-adjustment in NMA - were potential differences and systematic biases of NRS compared to RCTs adjusted for in the NMA?

- The outline of the meta-regression model describes an overall adjustment for potential systematic differences between NRS and RCT. It is not clear whether (in addition) specific imbalances in patient characteristics as measured in the available studies have been included. This seems particularly important given the arm-wise model preferred by the NIPH. While contrast based models (trial-level summaries) implicitly adjust for imbalances in prognostic factors between studies, arm-based models do not and differences between populations must be accounted for in the meta-regression model.
- Although it is unclear from the report, we cannot exclude the possibility that the model by NIPH is based on arm-based data from the trials which is then converted to a relative measure (or contrast) within the model which is then used in the comparison model, i.e. a contrast-based model with arm-based likelihood⁷. This approach is acceptable without adjustments for confounders if the model includes inputs from RCTs, but is not acceptable with NRS unless the arm-level data inputted into the model is indeed properly propensity-score adjusted.
- Meta-regression techniques can be appropriate for bias adjustment if external validity of a study is the primary concern (and if effect modifiers have been measured). In contrast, NRS often suffer from internal validity. In such cases, other bias adjustment techniques have been proposed.⁸
- The NIPH uses a random effect to account for heterogeneity between studies. Assumption in random effects models is that there are enough trials to estimate the between study heterogeneity⁹. The performance of random effect models is therefore affected when the number of studies is small¹⁰. This could be a particular issue for the estimated treatment effect of rituximab in the NMA, based on a single non-randomized study.

METHODS FOR COMPARATIVE INDIVIDUAL PATIENT DATA," accessed April 4, 2017, [http://www.nicedsu.org.uk/Observational-data-TSD\(2973296\).htm](http://www.nicedsu.org.uk/Observational-data-TSD(2973296).htm).

⁷ S. Dias and A. E. Ades, "Absolute or Relative Effects? Arm-Based Synthesis of Trial Data," *Research Synthesis Methods* 7, no. 1 (March 1, 2016): 23–28, <https://doi.org/10.1002/jrsm.1184>.

⁸ Sofia Dias et al., *Network Meta-Analysis for Decision Making*, Wiley Series in Statistics in Practice (Hoboken, NJ: Wiley, 2018). (Chapter 9)

N. J. Welton et al., "Models for Potentially Biased Evidence in Meta-Analysis Using Empirically Based Priors," *Journal of the Royal Statistical Society: Series A (Statistics in Society)* 172, no. 1 (2009): 119–36, <https://doi.org/10.1111/j.1467-985X.2008.00548.x>.

⁹ NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 18: <http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2018/08/Population-adjustment-TSD-FINAL-ref-rerun.pdf>

¹⁰ The Stata Journal (2010) 10, Number 3, pp. 95–407
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1536867X1001000307>

Appropriate weighting of input data according to quality of evidence - were lower quality evidence sources down-weighted compared to high(er) quality inputs?

- Joint synthesis of a set of studies - whether RCTs or NRS - requires assumptions on how the different sources of evidence relate to the underlying “true” quantity we try to estimate. In this process, the quality of the different sources of evidence is judged with tools such as the GRADE system. In the analysis model, each data point should be weighted according to the quality grading attached to it. Failure to do so comes at a high risk of bias. For example, the GRADE definition of “very low certainty” states that “the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect”, while “high certainty” stands for “we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect”. When synthesizing sources of evidence with different quality ratings (as judged from risk of bias and quality of included studies assessments), higher quality evidence should get larger weight. The NIPH report does not mention weighting of the input data according to evidence quality. The regression model did include terms for heterogeneity between randomized and non-randomized evidence, but it is not clear to what extent this approach achieved appropriate down-weighting of lower quality evidence.
- Karabis (2019) provides a succinct summary of methods for the joint synthesis of RCT and NRS data in network meta-analysis such as *design-adjusted analysis* and *multi-level hierarchical modeling*.¹¹ Such methods explicitly down-weight the NRS compared to RCT evidence.

Arm-based analysis model

- The NIPH analyzed most outcomes with three different network meta-analysis models (Table 11). The preferred model was an arm-wise network meta-regression. Two additional models (naive NMA and NMA of RCT evidence) were fitted as sensitivity analysis and used contrast-wise data. In the literature, meta-regression models are usually introduced as an extension to standard NMA and fitted to a similar data structure. This means also meta-regression models can be fitted to contrast-wise data. It is not clear why the NIPH preferred arm-level data for the meta-regression. Arm-level models “break randomization” and are therefore discussed controversially in the literature.¹²
- The NIPH report states that the arm-based network meta-regression “facilitates analysis of studies that form disconnected networks” (p. 82), without providing further details. Methods allowing to connect disconnected networks require strong assumptions, some of which are untestable, such as that all prognostic factors and effect modifiers are

¹¹ A. Karabis, “Network Meta-Analysis for Various Study Designs: Stepping Outside the Randomized Controlled Trials Comfort Zone Into the Real World,” *Value & Outcomes Spotlight*, February 2019, <https://www.ispor.org/publications/journals/value-outcomes-spotlight/abstract/january-february-2019/network-meta-analysis-for-various-study-designs-stepping-outside-the-randomized-controlled-trials-comfort-zone-into-the-real-world>.

Susanne Schmitz, Roisin Adams, and Cathal Walsh, “Incorporating Data from Various Trial Designs into a Mixed Treatment Comparison Model,” *Statistics in Medicine* 32, no. 17 (2013): 2935–49, <https://doi.org/10.1002/sim.5764>.

Orestis Efthimiou et al., “Combining Randomized and Non-Randomized Evidence in Network Meta-Analysis,” *Statistics in Medicine*, January 1, 2017, n/a-n/a, <https://doi.org/10.1002/sim.7223>.

¹² S. Dias and A. E. Ades, “Absolute or Relative Effects? Arm-Based Synthesis of Trial Data,” *Research Synthesis Methods* 7, no. 1 (March 1, 2016): 23–28, <https://doi.org/10.1002/jrsm.1184>.



accounted for in the model.¹³ The NIPH report does not provide any further detail. Therefore, it is not possible to judge whether combination of disconnected networks is performed according to current best practices.

- There appears to be different uses of the term "arm-wise" model, and it is unclear which approach the NIPH refers to. In the second approach data from the trials is converted to a relative measure (or contrast) within the model which is then used in the comparison model. If such an analysis is used, it should not be necessary to do adjustments for confounders if only inputs from RCTs are used, but is not appropriate to do on NRS unless the arm-level data inputted into the model is properly propensity-score adjusted.

ROCHE RECOMMENDATIONS

Transparency and reproducibility

- We recommend to request further information from the NIPH to be able to reproduce the analysis (in particular the full model specification, input data sets for all outcomes, and analysis code).
- This would ensure full transparency regarding the methods used and allow the scientific community to assess the robustness of the NIPH findings. In particular, this would allow to assess the sensitivity of the results to model structure and assumptions.

Appropriate weighting of input data according to quality of evidence

- When synthesizing studies of different quality, we recommend to account for these quality differences by downweighting sources of lower quality compared to sources of higher quality evidence. Well established guidance on the hierarchy of evidence/levels of evidence comparing different study designs should be considered.¹⁴ For example Karabis (2019) provides a succinct summary of suitable methods for the joint synthesis of RCT and NRS data in network meta-analysis.
- As a result, the uncertainty, as reflected in the width of confidence intervals, should be much smaller for comparisons relying on large amounts of high quality evidence compared to comparisons based on limited and/or low quality data.
- We expect this to result in large uncertainty in comparisons predominantly informed by low quality non-randomized evidence.

Arm-based analysis model

¹³ D.M. Phillippo et al., "NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submission to NICE.," *NICE DSU TSD18*, December 2016.

David M. Phillippo et al., "Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal," *Medical Decision Making*, August 19, 2017, 0272989X17725740, <https://doi.org/10.1177/0272989X17725740>.

James E. Signorovitch et al., "Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research," *Value in Health* 15, no. 6 (September 2012): 940–47, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.004>.

¹⁴ McAlister F, Laupacis A, Wells GA, Sackett DL, Users' guides to the medical literature. XIX Applying clinical trial results. B Guidelines for determining whether a drug is exerting (more than) a class effect. *Journal of the American Medical Association* 1999;**282**: 1371-1377



- We recommend a further explanation on what sort of approach was taken in the arm-based analysis
- We recommend to perform meta-regression on contrasts, not on arm-level data, to ensure the synthesis relies on within study comparisons.
- The potential impact on the results cannot be judged based on the NIPH report itself. Full assessment would require running additional sensitivity analysis.

Connecting disconnected networks

- We recommend to connect disconnected networks via population matching methods described by Phillippo et al.¹⁵ instead of using arm-level meta-regression.
- The potential impact on the results cannot be judged based on the NIPH report itself. Full assessment would require running additional sensitivity analysis. However, connecting disconnected networks often comes at the cost of considerable uncertainty. Therefore, comparisons based on such methods should come with increased uncertainty.

¹⁵ D.M. Phillippo et al., "NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Submission to NICE.," *NICE DSU TSD18*, December 2016.
David M. Phillippo et al., "Methods for Population-Adjusted Indirect Comparisons in Health Technology Appraisal," *Medical Decision Making*, August 19, 2017, 0272989X17725740, <https://doi.org/10.1177/0272989X17725740>.
James E. Signorovitch et al., "Matching-Adjusted Indirect Comparisons: A New Tool for Timely Comparative Effectiveness Research," *Value in Health* 15, no. 6 (September 2012): 940–47, <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.05.004>.

Table 1: Two different independent quality assessments of Spelman 2018¹⁶ using two different NRS checklists and demonstrating subjectivity of answers to similar questions. (NB. Similar questions are listed side by side; though similar, the questions can differ slightly).

checklist used	checklist for cohort studies from the Handbook of Norwegian Institute of Public Health [1] (as reported in NIPH 2019)		adaption of the Newcastle-Ottawa for Cross-Sectional studies, adapted by Herzog et al 2013 [2]
Were the groups comparable for important background factors?	Yes	Is there sufficient description of the groups and distribution of prognostic factors?	Yes Patient baseline and disease specific characteristics are reported for both unmatched and matched cohorts, and were statistically analysed.
		Were the groups comparable on all important confounding factors?	No (prior to matching), Yes (after matching) Prior to matching, patients in the rituximab group were significantly older, had a higher baseline EDSS, longer disease duration, greater exposure to pre-baseline treatment and less relapse activity relative to unmatched interferon-beta/glatiramer acetate patients. Following propensity score matching, treatment groups were well balanced with regard to all baseline prognostic used to derive the propensity score: age, sex, EDSS, disease duration at baseline, pre-baseline DMT starts (number, number as a proportion of disease duration, index year), the proportion of disease duration on treatment, and relapse activity in the 12 and 24 months pre-baseline.
Were the exposed individuals representative of a defined population?	Yes		
Was the control group(s) selected from the same population as the exposed group(s)?	Yes		

¹⁶ Spelman, T., Frisell, T., Piehl, F., & Hillert, J. (2018). Compar-ative effectiveness of rituximab relative to IFN- β or glatiramer acetate in relapsing-remitting MS from the Swedish MS registry. Multiple Sclerosis Journal, 24(8), 1087-1095



		Are the groups assembled at a similar point in their disease progression?	No prior to matching, Yes after matching Disease duration on study entry varied across unmatched groups, but was similar between treatment groups when patients were matched based on propensity scores derived using baseline characteristics.
Was the study prospective?	Yes		
Was exposure and outcome measured equally and reliably in the groups?	Yes	Is the intervention/ treatment reliably ascertained?	Unclear Treatment regimens were not described.
Were many enough people in the cohort followed-up?	Yes	What proportion of the cohort was followed-up?	Unclear Patient follow-up was not reported
An analysis of attrition was done to explain whether those who have abandoned the study differ from those who have been followed-up?	unclear	Were dropout rates and reasons for drop-out similar across intervention and unexposed groups?	No Overall discontinuation of treatment during the observation period was higher in interferon beta/ glatiramer acetate patients than in matched rituximab patients: 684 (74.2%) vs 37 (8%).
Was the follow-up time long enough to show positive and/or negative outcomes?	Yes		
		Was follow-up long enough for the outcomes to occur?	Unclear Mean on-treatment follow-up was reported, but the authors highlighted that the study would require a larger sample with longer patient-level follow-up to characterise confirmed disability progression.

Were known, possible confounding factors taken into account in the design and/or analysis of the study?	Yes	Was there adequate adjustment for the effects of these confounding variables?	Unclear Propensity score matching was used to balance baseline confounding, thus providing matched samples for analysis. However, a Rosenbaum sensitivity analysis was conducted for unmeasured confounding, which suggests that there may be confounding variables unaccounted for but it was confirmed that they were not likely to have changed any of the outcomes.
Was the person who assessed the results (endpoints) blinded to who was exposed and who was not exposed?	Yes	Was outcome assessment blind to exposure status?	Unclear Outcome assessment was not described.
		Was a dose-response relationship between the intervention and outcome demonstrated?	N/A

[1] Folkehelseinstituttet. Slik oppsummerer vi forskning. Håndbok. 2014. Available from: <https://www.fhi.no/kk/oppsummert-forskning-for-helsetjenesten/slik-oppsummerer-vi-forskning/>

[2] Herzog R, Alvarez-Pasquin MJ, Camino Diaz JLDB, Estrada JM, Gil A. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? a systematic review. BMC Public Health. 2013; 13(154): Available from: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-13-154>

Notat

Til: Roche Norge AS
Att.: Rajji Mehdwan
Fra: Bull & Co Advokatfirma AS
Dato: 3. oktober 2019
Ansvarlig advokat: Kirti Mahajan Thomassen

KOMMENTARER TIL METODEVURDERINGENS JURIDISKE ASPEKTER

Fordi metodevurderingen inkluderer off-label behandling med rituksimab, er det inntatt et eget kapittel med det formål å belyse juridiske problemer eller utfordringer ved slik behandling. Oss bekjent har helsemyndighetene ikke tidligere gjort, eller i hvert fall ikke tidligere publisert, systematiske juridiske utredninger knyttet til off-label bruk av legemidler. Det er derfor positivt at ulike juridiske aspekter knyttet til off-label bruk av legemidler er viet mye oppmerksomhet i den foreliggende metodevurdering.

Likevel savnes en reell analyse av spørsmålene som er de sentrale for den relevante problemstillingen – altså om det er lovlig å legge til rette for systematisk og økonomisk motivert off-label bruk av legemidler. Den foreliggende utredning redegjør blant annet for reguleringen av markedsføringstillatelser, legers forskrivningsrett og svarer på om forskriver kan fortsette å forskrive rituksimab off-label etter eventuell innføring av alternativt preparat med markedsføringstillatelse, og om myndighetene i en slik situasjon kan anbefale off-label behandling. Dette er imidlertid noe annet enn å vurdere om tilretteleggingen for systematisk og økonomisk motivert bruk av legemidler er lovlig. Selv om elementer i utredningen isolert kan være riktige, adresserer utredningen ikke den grunnleggende rettslige utfordringen og etterlater sentrale spørsmål ubesvarte, herunder følgende:

- Utredningen slår fast at prinsippet om pasientsikkerhet skal ha presedens over eksempelvis økonomiske hensyn hvis man ser til Europa. Kan man da legge til rette for off-label bruk av rituksimab ut fra rene kostnadshensyn, for eksempel gjennom anbefalinger fra Sykehusinnkjøp som bør anses som instruks, eller andre former for instruks? Hva sier praksis fra EU-Domstolen om dette – og hvorfor er dette ikke vurdert i avsnittet om EU-retten?
- Utredningen slår også fast at den eksklusive retten til forskrivning, herunder forskrivning off-label, tilligger legen – personlig – og er dennes vurdering i enhver behandlingssituasjon. I hvilken grad kan det da gis anbefalinger eller instruks om off-label forskrivning? I lys av legens frie forskrivningsrett, hvor går grensen mellom anbefaling og instruks?

Vår ref: #519581/1

- Videre presiseres det i utredningen at forskrivning av legemidler handler om hva som gir best og forsvarlig helsehjelp, og at dette er en medisinsk vurdering. Kan det da gis anbefalinger eller instruksjoner om forskrivning av legemidler som er rent økonomisk motiverte?

* * * * *

Dokumentet er unntatt offentlighet i medhold av offentleglova §13, jf. forvaltningsloven §13 første ledd punkt 2.

ID nr: ID2018_004 «Sykdomsmodifiserende behandling for relapserende remitterende multipel sklerose. Helseøkonomisk evaluering».

Notat: Endringer basert på innspill fra eksterne aktører – Oppdatering av helseøkonomisk evaluering

Dato: 04.10.2019

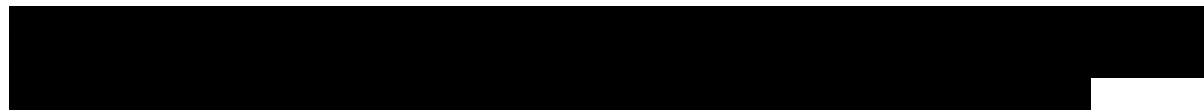
FHI ferdigstilte og oversendte rapport «Sykdomsmodifiserende behandling for relapserende remitterende multipel sklerose. Helseøkonomisk evaluering» til Nye metoder 28.06.2019.

Siden den tid, har vi mottatt flere innspill på den helseøkonomiske rapporten spesialistgruppen til Sykehusinnkjøp, Oslo Economics ved Ivar Sønbo Kristiansen (på oppdrag fra Roche) og fra Roche.

FHI er kjent med at det eksisterer en rapport fra Ivar Sønbo Kristiansen i Oslo Economics som inneholder kritikk av FHIs rapporter. Vi tar forbehold om at vi ikke har fått innsyn i denne rapporten. Vi har imidlertid fått kritikken presentert av Kristiansen per telefon, og har mottatt skriftlige innspill fra Roche. Vi antar derfor at vi har vurdert holdbarheten i mesteparten av kritikken som fremmes av disse partene. Deler av denne kritikken er også fremmet i brev fra Roche til Fagdirektørene (datert 9 september 2019).

Av disse innspillene, er vi enige i innspillet fra spesialistgruppen til Sykehusinnkjøp som går på beregning av årskostnader, FHI har i den publiserte rapporten feil i beregning av årskostnader for glatiramer acetate 40 mg og i årskostnader for cladribine. Vi er også enige i ett av innspillene fra Roche som går på kostnader i EDSS tilstander og har endret disse tilbake til de estimatene vi brukte i MS rapporten fra 2016. På bakgrunn av disse innspillene har FHI besluttet å revidere de helseøkonomiske analysene.

Resultater av våre helseøkonomiske analyser viser at mange av behandlingene som representerer dagens praksis ikke er kostnadseffektive.



Tabell 1: Resultater basert på konfidensielle anskaffelses- og avtalepriser.

	Kostnader	Inkrementelle kostnader	Gode Leveår (QALY)	Inkrementelle QALY	ICER
Alemtuzumab 12 mg	████████		8,2737649		
Rituximab	████████		8,136685387		
Ocrelizumab	████████		8,286528979		
Rituximab vs alemtuzumab		████████		-0,137079514	████████
Ocrelizumab vs alemtuzumab		████████		0,012764078	████████
Ocrelizumab vs rituximab		████████		0,149843592	████████

*Alemtuzumab er både dyrere og mer effektiv enn rituximab, dette resulterer i en ICER på ██████████ NO/QALY.

Sammenlignet med alemtuzumab og rituximab, gir ocrelizumab en ICER på henholdsvis ██████████ og ██████████ NOK/QALY. Sammenlignet med alemtuzumab, så har rituximab en ICER på ██████████ NOK/QALY på bakgrunn av at rituximab er mindre effektiv, men også mindre kostbar enn alemtuzumab.

Resultater av kostnadseffektivitetsanalysen er også presentert mot den mest billigste behandlingen (rituximab, ref. tabell 2) og den mest effektive behandlingen (ocrelizumab, ref. tabell 3).

Relativt til andre mindre effektive og mer kostbare alternativer, så kommer rituximab gunstig ut, ref. tabell 2

Tabell 2: Alle inkluderte behandlinger sammenlignet med billigste alternativ (rituximab). Resultater basert på konfidensielle anskaffelses- og avtalepriser.

Behandlingsstrategi	Kostnader	Gode leveår (QALY)	ICER alle mot billigste alternativ (rituximab)
Rituximab		8,136685387	
Alemtuzumab 12 mg		8,2737649	
Ocrelizumab		8,286528979	
Cladribine		7,91481429	
Glatiramer acetate 20mg		7,646370795	
Dimethyl fumarate 240 mg		8,112214918	
Teriflunomide 14 mg		7,793802779	
Fingolimod		7,945355893	
Natalizumab		8,153293918	
Glatiramer acetate 40 mg		7,363564961	

Relativt til andre mindre effektive og dyrere alternativer, så kommer ocrelizumab gunstig ut, ref. tabell 3.

Tabell 3: Alle inkluderte behandlinger mot mest effektive alternativ (ocrelizumab). Resultater basert på konfidensielle anskaffelses- og avtalepriser.

Behandlingsstrategi	Kostnader	Gode leveår (QALY)	ICER alle mot mest effektive (ocrelizumab)
Ocrelizumab		8,286528979	
Rituximab		8,136685387	
Alemtuzumab 12 mg		8,2737649	
Cladribine		7,91481429	
Glatiramer acetate 20mg		7,646370795	
Dimethyl fumarate 240 mg		8,112214918	
Teriflunomide 14 mg		7,793802779	
Fingolimod		7,945355893	
Natalizumab		8,153293918	
Glatiramer acetate 40 mg		7,363564961	



Både spesialistgruppen til Sykehusinnkjøp og Roche har etterlyst sensitivetsanalyser på andel pasienter om mottar re behandling med henholdsvis cladribine og alemtuzumab. Basert på disse innspillene, så har vi testet et hvor følsomme resultatene er for å anta 15% re-behandling etter år fire. Resultater med disse antagelsene er vist i tabell 4.

Tabell 4: sensitivetsanalyse på andel pasienter som trenger re-behandling med cladribin og alemtuzumab. *Resultater basert på konfidensielle anskaffelses- og avtalepriser.*

	Kostnader	Inkrementelle kostnader	Gode Leveår (QALY)	Inkrementelle QALYs	ICER
Alemtuzumab 12 mg	████████		8,2737649		
Rituximab	████████		8,136685387		
Ocelizumab	████████		8,286528979		
Cladribine	████████		7,91481429		
Rituximab vs alemtuzumab		████████		-0,137079514	████████
Ocelizumab vs alemtuzumab		████████		0,012764078	████████
Ocelizumab vs rituximab		████████		0,149843592	████████
Ocelizumab vs cladribine		████████		0,371714688	████████

Alemtuzumab er både dyrere og mer effektiv enn rituximab. Dette resulterer i en ICER på ██████████ NOK/QALY for rituximab.

Resultater fra sensitivetsanalyser viser at endringen i re-behandlingsfrekvens utover 4 år (fra 10 % til 15 %) for alemtuzumab og cladribine trolig ikke endrer konklusjoner på kostnadseffektivitet. Hvorvidt endringen i re-behandlingsandel påvirker konklusjon på kostnadseffektivitet avhenger imidlertid av hvilken terskelverdi man antar.

Beslutningsforum
Fagdirektørene ved de fire regionale helseforetakene

Att.:

Kopi: Systemet for nye metoder
Folkehelseinstituttet
Legemiddelverket

Deres ref.:

Vår ref:

Dato
11. oktober 2019

Folkehelseinstituttets rapporter om legemidler for multipel sklerose

Folkehelseinstituttet (FHI) publiserte i august en metodevurdering og en helseøkonomisk analyse av flere legemidler med godkjent indikasjon for multipel sklerose (MS), samt legemiddelet rituksimab uten godkjent indikasjon for MS. Legemiddelindustrien (LMI) har en rekke spørsmål til rapportene, og til hvordan de vil bli brukt som grunnlag for videre vurdering av fagdirektørene, og deretter for beslutning av Beslutningsforum.

Folkehelseinstituttets vurderinger

Folkehelseinstituttets analyse gir resultater som ventet når det gjelder de høyeffektive legemidlene, og viser god effekt av MS-behandlingene. Analysene inneholder både randomiserte, kontrollerte studier (RCT) og ikke-randomiserte observasjonsstudier. Studier av typen RCT må imidlertid regnes som gullstandard da den kontrollerer for både observerbare og ikke-observerbare konfundere.

Folkehelseinstituttet har som ventet vurdert evidensgrunnlaget for rituksimab som svakt. Spørsmålet er om rituksimab på dette svake grunnlaget burde være del av den helseøkonomiske analysen, og at resultatene dermed ikke gjenspeiler usikkerheten. Folkehelseinstituttet nevner imidlertid ikke denne usikkerhet i effektestimaterne i den analysen. De foretar heller ingen enveis-sensitivitetsanalyser. Dette er på tvers av krav i retningslinjer for helseøkonomisk analyse, blant annet fra Statens legemiddelverk som gjør de fleste metodevurderinger for legemidler i Norge.

Effektestimateret for rituksimab for sykdomsprogresjon virker lite plausibelt gitt resultatene i publikasjonen som er brukt som grunnlag for beregningene. I analysen bruker FHI upubliserte data som de har fått ved personlig korrespondanse. Det er uklart hvor gode disse dataene er, om de er

henhold til metodevurderingens protokoll, og det gjøres ingen diskusjon rundt dette i analysen. Folkehelseinstituttets analyse er heller ikke transparent nok til å kunne replisere resultatene.

Kostnadene som er inkludert i den helseøkonomiske analysen tar ikke hensyn til viktige kostnader for MS-pasienter som for eksempel syke/pleiehjem, tidsbruk for helsepersonell utenom vanlig oppfølging og attakker, rehabilitering, hjemmehjelp med mer. Inklusjon av disse kostnadene er viktige for å kunne gjøre en realistisk analyse av kostnadseffektiviteten av behandlingene.

Bivirkninger er ikke inkludert i FHIs helseøkonomiske analyse. Dette er uvanlig og bidrar dermed ikke til å belyse relevante forskjeller mellom legemidlene. Vi er derfor usikre på om FHIs analyse er relevant for å belyse de helsegevinster som burde identifiseres. Dette undergraver verdien av analysen. Når FHI ikke inkluderer bivirkninger i analysen, bryter det med egne prinsipper for bruk av dokumentasjon. Dette er heller ikke i tråd med metoden Legemiddelverket bruker i sine metodevurderinger. Metodene som brukes i de analysene Beslutningsforum legger til grunn bør være av samme standard.

Legemiddelindustrien (LMI) mener at det er såpass mange mangler ved datagrunnlaget og den helseøkonomiske analysen at vi mener den er uaktuell som beslutningsgrunnlag for legemidlene inkludert i analysen.

Politisk mål om god behandling

Også innen behandling av MS er det behov for flere behandlingsalternativer enn det som finnes i dag. Multippel sklerose er en svært alvorlig hjernesykdom som fører til invaliditet og kognitiv svikt. Dette påvirker pasientene og deres pårørende i stor grad. Det er derfor avgjørende at byråkratiet bygger opp om tilfang av nye behandlinger som gir pasienter og leger flere valg og større håp om bedring.

Politisk mål om forskning, innovasjon og kliniske studier

Politikerne har som mål å legge til rette for forskning og innovasjon, blant annet ved å øke antall kliniske studier i Norge. Antallet studier har over tid gått ned, og Norge ligger et godt stykke etter land man vanligvis sammenligne med. Politikere og myndigheter arbeider for at flest mulig pasienter skal få tilgang til ny og innovativ behandling, ved å delta i kliniske studier. Blant annet har Ekspertpanelet dette i sitt mandat. Helsepersonell vil ved kliniske studier opparbeide nyttig erfaring. Innføring av legemidler utenfor godkjent indikasjon til systematisk bruk for pasientgrupper undergraver de incitamentene som må foreligge for at Norge skal være et attraktivt land å etablere kliniske studier i.

Beslutningen om å avvise ocrelizumab, men åpne for bruk av rituksimab utenfor godkjent indikasjon vil kunne tolkes av legemiddelfirma som et signal om at forskning og innovasjon ikke verdsettes. Slike signaler ødelegger for etablering av kliniske studier. Norge er i konkurranse med andre land om å tiltrekke kliniske studier. Den konkurransen kan Norge tape dersom viljen til å ta i bruk legemidler etter prioriteringskriteriene, og i tråd med systemet for nye metoder, er lav. Det er stadig behov for videre behandling av både MS-pasienter og andre pasienter, og da er det viktig å sende et riktig signal om verdien av forskning, innovasjon og kliniske studier.

Politisk mål om helsenæring

Politikere, med helseministeren i spissen, har vært særdeles tydelige i helsenæringsmeldingen om at helsenæringen skal styrkes. Legemiddelindustrien er den største av disse næringene, og har et stort potensial i å øke bidraget til bedre helse for pasientene, øke antallet kliniske studier i Norge, bidra til å videreutvikle helsevesenet og å øke eksportinntekter, arbeidsplasser og skatteinntekter for staten. For å få det til må næringen ha et attraktivt hjemmemarked der legemidler tas i bruk. Et restriktivt og uforutsigbart system for nye metoder og Beslutningsforum virker mot politikernes hensikt om å bygge helsenæringen.

Legemiddelindustrien (LMI) ber fagdirektørene og Beslutningsforum om å sørge for å følge opp de føringene politikerne har gitt for prioritering innen helsevesenet, samtidig som det legges til rette for øvrige politiske mål som å sikre god behandling av pasientene, legge til rette for forskning og innovasjon, øke antall kliniske studier, bygge helsenæringen og sørge for rask tilgang for legemidler til pasientene. Dette kan gjøres ved å følge premissene i systemet for nye metoder og gjøre adekvate vurderinger av prioriteringskriteriene helsegevinst (nytte) og kostnader (ressursbruk).

Politisk mål om rask tilgang til legemidler

Ved å åpne for systematisk bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon til grupper av pasienter av økonomiske hensyn, har Beslutningsforum samtidig hindret tilgang for et nytt og effektivt legemiddel. Forsinkelsen vil i beste fall utsette innføring av ocrelizumab med to år. Det bygger ikke opp om politikernes mål om rask tilgang for pasientene.

Pasientsikkerhet

Bivirkninger av legemidler utenfor godkjent indikasjon blir ikke fulgt opp like grundig, hverken fra myndighetenes eller leverandørens side, slik det ellers ville skjedd ved legemiddelbruk innenfor godkjent indikasjon. Det er grunn til å tro at medisinske registre underrapporterer bivirkninger. Derfor vil systematisk bruk av legemidler utenfor godkjent indikasjon til grupper av pasienter utfordre pasientsikkerheten vi er vant til i Norge. Pasientsikkerheten er et viktig prinsipp ved utstedelse av markedsføringstillatelsen for ethvert legemiddel, og mye av grunnlaget for både Legemiddelverket i Norge og EMA i Europa.

Legemiddelet alemtuzumab (Lemtrada) var tidligere et mye brukt legemiddel ved MS, og produktet var inkludert i Sykehusinnkjøps rangering innen terapiområdet. Nå anbefaler myndighetene at dette legemiddelet skal benyttes i begrenset omfang i henhold til en midlertidig indikasjon, grunnet alvorlige bivirkninger som er avdekket i den grundige bivirkningsrapporteringer som foreligger for legemiddelet, i likhet med alle legemidler som brukes innenfor godkjent indikasjon. Sykehusinnkjøp har ikke lenger dette legemiddelet i sin rangering for inneværende år, men dette kan endre seg etter EMAs grundige gjennomgang av Lemtradas sikkerhetsprofil ved artikkel 20-prosedyren. Dette viser hvor viktig en solid bivirkningsrapportering er for å avdekke alvorlige bivirkninger, og en slik prosedyre vil ikke foreligge for rituximab ved behandling av MS. Et register vil ikke kunne kompensere for dette.

Folkehelseinstituttet har med flere refleksjoner over dette i sin metodevurdering. På side 58 kan vi lese: «Men ser vi til Europa er det slik at prinsippet om pasientsikkerhet skal ha presedens over eksempelvis økonomiske hensyn. Det kan argumenteres for at et legemiddel med markedsføringstillatelse skal være foretrukket fremfor off label-preparater, nettopp fordi pasientsikkerheten er bedre ivaretatt gjennom kravene til markedsføringstillatelse».

På side 63 står det «Et naturlig utgangspunkt ved forskrivning av legemidler vil være å vurdere eller ta i bruk de legemidlene som har markedsføringstillatelse for bestemte indikasjoner, før eventuelt legemidler anvendes off label. Dette er fordi legemidlene etter lang og omfattende testing har vist at de tilfredsstillende kravene til kvalitet, sikkerhet og effekt, som kreves for å få godkjent markedsføringstillatelse. Av hensyn til pasientsikkerheten vil derfor legemidler med godkjent markedsføringstillatelse ofte være det foretrukne alternativet: Det kan argumenteres for at det er viktig å ikke undergrave de prinsipper og ordninger som er etablert for å ivareta pasientsikkerheten, og at pasientsikkerheten ivaretas best gjennom bruk av legemidler som har gjennomgått systematisk og forskriftsmessig testing, slik markedsføringstillatelse krever».

Videre kan vi lese: «På den annen side, er det mulig å bruke en langt enklere argumentasjon. Nå er det en gang slik at rituksimab ikke har markedsføringstillatelse for behandling av MS, mens ocrelizumab har fått dette. Det kan derfor argumenteres for at bruken av rituksimab bør, som et utgangspunkt, tilhøre unntakene - der andre legemidler med markedsføringstillatelse for indikasjonen ikke gir behandlingsresultater, kan legen i samråd med pasienten bruke legemidler off label. Markedsføringstillatelsen utgjør en sikkerhetsmekanisme for bruken av legemidler, som skal ivareta pasientsikkerheten og forhindre utstrakt bruk av eksperimentell behandling som i verste fall kan skade pasienten».

Folkehelseinstituttet fortsetter på side 62: «Til sist handler forskrivning av legemidler om hva som gir best og forsvarlig helsehjelp, hvilket er en medisinsk vurdering».

Faglig likeverdig

Tenkningen om hvilke legemidler som er såkalt faglig likeverdig ligger til grunn for vurderingen når Beslutningsforums leder tidligere hevdet at at rituksimab ikke antas å ha vesentlig forskjellig effekt fra ocrelizumab. Folkehelseinstituttets metodevurdering har derimot vist at det er stor usikkerhet i både effekt og bivirkningsdataene legemidlene i mellom, slik at det er et for svakt grunnlag for å hevde at rituksimab er faglig likeverdig med ocrelizumab.

Juridiske betraktninger

Den juridiske vurderingen er klar og tydelig om det rådende prinsipp i Europa hvor «pasientsikkerhet skal ha presedens over eksempelvis økonomiske hensyn (side 58). Det kan argumenteres for at et legemiddel med markedsføringstillatelse skal være foretrukket fremfor off label-preparater, nettopp fordi pasientsikkerheten er bedre ivaretatt gjennom kravene til markedsføringstillatelse». Dette er et viktig argument da usikkerheten til rituksimabs dokumentasjonen er svært usikker. Det foreligger utelukkende tre observasjonsstudier med begrenset risiko av partiskhet hvor det er få og overlappende pasienter inkludert. Til tross for denne vurderingen av partiskhet synes det lite sannsynlig at artikkelen til Alping et al (2016) har liten risiko for partiskhet, da behandlingsstedene med høyt forbruk av rituksimab rapporterer færre bivirkninger og alvorlige bivirkninger enn der hvor forskrivningen av rituksimab er begrenset. Det foreligger bare en randomisert kontrollert studie, men hvor risiko for partiskhet er stor.

I kapittelet «Pasientsikkerhet» (side 63) første avsnitt vises det til hvor naturlig det er fra et pasientsikkerhetsperspektiv å nytte legemidler med godkjent indikasjon før off-label. Samtidig hevdes det i andre avsnitt at pasientsikkerheten er tilstrekkelig ivaretatt ved bruk av rituksimab. Artikkelen er Alping et al (2016) og dens manglende bivirkningsrapportering fra rituksimab-entusiastiske behandlingssteder viser at dette er en alvorlig feilslutning.

Markedsføringstillatelsen utgjør en sikkerhetsmekanisme for bruken av legemidler, som skal ivareta pasientsikkerheten og forhindre utstrakt bruk av eksperimentell behandling som i verste fall kan

skade pasienten. Ser vi til Europa, er det slik at prinsippet om pasientsikkerhet skal ha presedens over eksempelvis økonomiske hensyn. Det kan argumenteres for at et legemiddel med markedsføringstillatelse skal være foretrukket fremfor off label-preparater, nettopp fordi pasientsikkerheten er bedre ivaretatt gjennom kravene til markedsføringstillatelse.» Dokumentasjonen til rituksimab er ikke tilstrekkelig til å vike fra denne tilnærmingen.

I den etiske vurderingen pekes det også på hvordan en eventuell innføring av off-label rituksimab i MS vil kunne begrense legers autonomi: *"Clinicians may feel obliged to prescribe a drug they don't trust, and knowing there is a competing registered drug available in other countries, may further influence their feeling of autonomy."* Det burde derfor ha vært diskutert nærmere om legers frie forskrivningsrett kan påvirkes ved en eventuell anbefaling/instruks fra sykehusene om systematisk forskrivning av et legemiddel utenfor godkjent indikasjon, ut fra et rent økonomisk motiv.

Med vennlig hilsen

Legemiddelindustrien (LMI)



Karita Bekkemellem
Adm. direktør



Seniorrådgiver
Line Walen

FHIs svar på kommentarer fra Roche, Oslo Economics (ISK) og LMI

Bestillerforum RHF

21.10.2019

Effekt og statistikk

Reproduserbarhet - metodedetaljer

Kritikk:

1. Ikke publisert likninger som beskriver modellen
2. Ikke gitt ut R-kode for statistikken
 - a) Kan ikke replisere resultatene FHI har brukt

Svar:

1. Ville at rapporten skulle være lettere å lese og forstå, jf. kritikk fra forrige rapport (2016)
2. Dette er noe som diskuteres med ledelsen, jurister, SLV, sykehusinnkjøp, osv, da dette kan få konsekvenser for staten
 - a) Jo, resultatene kan repliseres, men de kan ikke *reproduseres* uten R-koden

Effekt og statistikk

Spelman et al

Kritikk:

1. Propensity score matching (PSM) forsvinner når kontrollgruppen (IFN+GA) i Spelman et al splittes opp til to grupper (IFN og GA)

Svar:

1. Ja, dette er et godt poeng som vi ikke hadde tenkt på, men:
 - a) PSM garanterer ikke for at det ikke er viktige forskjeller mellom studiearmene
 - b) GRADE: vår *vurdering* var å ha «lav» og «veldig lav» tillit (laveste mulige nivå) til utfallene hvor disse tallene inngår
 - c) Alternativet ville vært å ekskludere studien, noe vi mente var uhensiktsmessig

Effekt og statistikk

Statistisk metode

Kritikk:

1. Flere av punktene dreier seg som kritikk av vår statistiske metode, særlig bruken av «arm based» metode

Svar:

- a) Det aller meste kan forsvares ved at vi i tillegg til «arm based» metode, også har brukt to separate «contrast based» metoder
- b) Ettersom disse andre to metodene gir veldig like resultater ser det ut til at den eksakte modellen som brukes ikke er så viktig
- c) I tillegg: to studier (McCool et al og Saddiqui et al) har også brukt andre metoder og gir likevel liknende resultater som våre

Effekt og statistikk

Frakoblede nettverk

Kritikk:

1. Bruk av frakoblet nettverk i rapporten: dette krever sterke antakelser som ikke kan testes

Svar:

- a) Ja, dette er et godt poeng som vi var klar over
- b) Vi inkluderte et frakoblet nettverk i rapporten fordi vi da kunne besvare forskningsspørsmålet som bestillingen krevde

Helseøkonomi: oversikt over store innvendinger

Major (kan påvirke resultat og konklusjon):

1. Feil EDSS progresjon
2. Kostnader i EDSS tilstander
3. Effekt av legemidler på ulike nivåer av EDSS
4. Behandlingsvarighet
5. Bivirkninger

1. Påstand: feil EDSS progresjon

Feil EDSS progresjon, ikke validert mot publiserte kilder

- Hvordan kan vi sjekke om OE/Roche har rett?
- Alternativer:
 - Finnes det bedre kilder til input data (epidemiologi)? **Svar:** Trolig nei (har bedt om dokumentasjon fra OE/Roche)
 - Hvis OE/Roche har rett vil vi ha mye lavere antall gode leveår (QALY) enn andre publiserte analyser. **Svar:** Det har vi ikke.

FHIs estimer vs publiserte helseøkonomiske studier

Study	Year	QALY alemtuz	QALY cladribin	QALY ocrelizumab	QALY natalizumab	Link fulltext
FHI	2019	8,274	7,91	8,29	8,1533	
Yang	2017			6,826		https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13696998.2017.1355310?needAccess=true
Frasco	2017			11,29		https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2017.1357564
Zimmermann	2018	10,9		9,64	8,93	https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40263-018-0566-9
Michels	2019	9,219	9,318			https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs40258-019-00500-8
Chikrov	2019	8,977		8,4781	8,4557	https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109830151836145X?via%3Dihub
Walter	2019	4,88			4,468	https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13696998.2018.1556668?needAccess=true
Taheri	2019	7,07			7,0789	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1543189
Poveda	2019		10,39			https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14737167.2019.1635014
Furneri	2019				11,39	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599237/
Rezaee	2019				7,37	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30561242
Hettle	2018	8,482	9,45		7,73930	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13696998.2018.1461630
Average published		8,255	9,7193	9,05853	7,90781	

- Fra OE/Roches rapport:

- Modellen beregner at etter 20 års sykdom kan 20% av pasientene sitte oppe noen timer daglig mens de ellers er sengeliggende (EDSS-8), 12% er helt sengeliggende (EDSS-9) mens 7% er døde (EDSS-10). Dette betyr et langt mer alvorlig sykdomsforløp enn hva norske og utenlandske studier tyder på eller hva norske klinikere synes er rimelig.

- Tallene kommer fra OEs modell, ikke fra FHIs modell. Disse stemmer ikke overens.

2. Påstand: feil kostnad i EDSS tilstander

Har OE/Roche rett?

- Ja, vi er enige med OE/Roche
- Dette er korrigert i notat innsendt til Nye Metoder 04.10.2019

3. Påstand: FHI antar samme effekt av legemidler i alle EDSS tilstander

Har OE/Roche rett?

- Nei
- Vi antar, basert på tilbakemeldinger fra klinikerne, at pasienter i EDSS 6 eller høyere ikke har effekt av behandling
- Denne antagelsen er testet med sensitivitetsanalyse i vår 2016 rapport

4. Påstand: feil behandlingsvarighet

- FHI er enige i at MS-pasienter i virkeligheten vil bytte behandling
- Når vi antar at pasienter blir på en behandling, så representerer dette en forenkling av virkeligheten.
- Våre klinikere har vurdert dette til å være en akseptabel forenkling
- Den samme forenklingen er gjort i andre publiserte studier og i hurtigmetodevurderinger

5. Bivirkninger – innspill fra LMI

- Fordi alvorlige bivirkninger inntreffer så sjelden, så har de liten påvirkning på gjennomsnittlig QALY og kostnader
- F.eks. hadde inklusjon av PML (progressiv multifokal leukoencefalopati) ved natalizumab nesten ingen effekt på estimert ICER i rapporten fra 2016
- FHI vurderer eksklusjon av bivirkninger som en akseptabel forenkling i helseøkonomisk analyse av gjennomsnittspasienten

Saksnummer: 160-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	SLV
Dato:	04.10.2019

Vedr. Bestilling ID2017_059 Niraparib

Behandling av kreft i eggstokk, eggleder og bukhinne

Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket foreslår å dele opp denne bestillingen i to bestillinger, ettersom indikasjonen til dette legemiddelet inkluderer 2 forskjellige pasientpopulasjoner (BRCA mutasjon vs. BRCA-negative) med ulike komparatorer. I tillegg har vi 2 forskjellige løp for de to pasientpopulasjonene (del 1 – omfattes av anbudssystemet vs. del 2 som ikke gjør det). Produsenten har også levert 2 ulike helseøkonomiske analyser for de 2 pasientpopulasjonene.

Legemiddelverket er nå ferdig med saksbehandlingen av del 1 og har sendt rapporten til beslutning, mens dokumentasjonspakken for del 2 har akkurat blitt mottatt av Legemiddelverket.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Eksisterende ordlyd i bestilling ID2017_059: niraparib til behandling av kreft i eggstokk, eggleder og bukhinne.

Forslag til ny ordlyd på bestillingene:

Del 1: niraparib til vedlikeholdsbehandling av BRCA-positive pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Del 2: niraparib til vedlikeholdsbehandling av BRCA-negative pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Saksnummer: 161-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	SLV
Dato:	04.10.2019

Avbestilling ID2016_047 alektinib (Alecensa) til andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft

Alektinib ble besluttet innført til førstelinjebehandling av ALK-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av Beslutningsforum for nye metoder den 25. juni 2018. Det vises til referat fra Bestillerforum 21. august og 23. oktober 2017, der det står følgende: «... Statens legemiddelverk kan i første omgang prioritere arbeid med vurderingen av førstelinjeindikasjonen. Underveis i arbeidet med den metodevurderingen tas en vurdering av relevans/behov for vurdering av bruken i 2. linje ...»

Legemiddelverket har vurdert saken og anbefaler at bestilling ID2016_047 Alektinib (Alecensa) til andrelinjebehandling av ALK-positiv, ikke-småcellet lungekreft avbestilles.

Begrunnelse

Ifølge nasjonale faglige retningslinjer for lungekreft, behandles NSCLC-pasienter med påvist ALK-translokasjon med alektinib i førstelinje. Data fra Reseptregisteret, samt uttalelser fra kliniske eksperter understøtter dette. Alektinib har dermed fortrenget krizotinib (Xalkori) (tidligere førstevalg) som foretrukket behandling for denne pasientgruppen.

Alektinib har også godkjent indikasjon som andrelinjebehandling: «*Monoterapi til behandling av voksne med ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib.*»

Som følge av at alektinib er foretrukket førstelinjebehandling, er det relativt få pasienter som oppfyller denne indikasjonsordlyden. Norske klinikere har anslått om lag 5 pasienter som kan være aktuelle i andrelinje, og dette tallet vil gå ytterligere ned med tiden.

Ceretinib (Zykadia) er et annet legemiddel indisert til behandling av ALK-positiv, avansert NSCLC tidligere behandlet med krizotinib. Ifølge anbefalingen fra nasjonale faglige retningslinjer, kan behandling med ceretinib gis etter tidligere behandling med krizotinib.

Inklusjon i studier kan også være aktuelt.

På grunn av stort saksbehandlingspress og mange saker i kø, anser Legemiddelverket det som mer hensiktsmessig bruke tilgjengelige ressurser på andre saker av høyere relevans for spesialisthelsetjenesten. Som beskrevet i avsnittene over, har denne metodevurderingen relevans for en svært begrenset pasientgruppe, i tillegg til at pasientene er ivaretatt gjennom eksisterende behandlingstilbud.

Konklusjon

På bakgrunn av innføringen av alektinib som førstelinjebehandling av ALK-positiv, avansert ikke-småcellet lungekreft, anbefaler Legemiddelverket at ID2016_047 Alektinib (Alecensa) til andrelinjebehandling av ALK-positiv, ikke-småcellet lungekreft avbestilles.

Pasientgruppen er svært begrenset og har et eksisterende behandlingstilbud. Ressursbruken vil antakeligvis ikke stå i et rimelig forhold til alternativkostnaden ved å gjennomføre denne metodevurderingen.

Saksnummer: 162-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet, ved Ingrid Kristine Ohm og Martin Lerner
Dato:	10.10.2019

ID2019_084 Endoskopisk lungevolumreduksjon – revurdering

Hva saken omhandler i korte trekk

Notat vedrørende vurdering av foreliggende dokumentasjon for behandling av avansert emfysem med endoskopisk lungevolumreduksjon med endobronkiale ventiler og bruk av disse ved bronkopleurale fistler og langvarig pneumothorax.

Bakgrunn for saken

I møte 23.09.2019 i Bestillerforum RHF ble egnethetsvurdering ID2019_084 Endoskopisk lungevolumreduksjon i behandling av avansert emfysem drøftet. På bakgrunn av dette ble det bestemt følgende: «Folkehelseinstituttet (FHI) gjør en rask vurdering av foreliggende dokumentasjon for behandling av avansert emfysem, bronkopleurale fistler og langvarig pneumothorax med endoskopisk lungevolumreduksjon, og sammenfatter dette i et notat til Bestillerforum RHF» (protokoll fra møte i Bestillerforum RHF).

Det finnes flere metoder for endoskopisk lungevolumreduksjon, men ettersom oppdraget er basert på egnethetsvurderingen som beskriver bruk av endobronkial ventil, har dette notatet kun fokusert på bruk av denne metoden ved de ulike sykdomstilstandene nevnt over.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Endobronkial ventil for reduksjon av lungevolum ved:

- 1) **Emfysem:** alle de identifiserte systematiske oversiktene har basert seg på mer eller mindre de samme RCTene. Tre systematiske oversiktsartikler/metaanalyser er publisert i 2019. Alle forfatterne konkluderer med at det virker som om endobronkiale ventiler bedrer lungefunksjonen hos emfysempasienter. Videre virker det som om endobronkiale ventiler ikke påvirker dødelighet, men har større risiko for uønskede hendelser, som f.eks. pneumothorax enn ved konvensjonell terapi. Ettersom alle de kliniske studiene er gjennomført med kort oppfølgingstid (3-12 måneder), understreker forfatterne behovet for flere studier med lenger oppfølgingstid, både med hensyn på effekt og sikkerhet. Oversikt over de identifiserte systematiske oversiktene, samt NICE-rapporten og kartleggingsoversikten fra FHI finnes i vedlegg 1.

- 2) **Bronkopleurale fistler og langvarig pneumothorax:** det er identifisert to systematiske oversikter, som begge tar utgangspunkt i en rekke kasusrapporter (case reports) og pasientserier (patient series). Studiene beskriver bruk av endobronkiale ventiler i behandling av pasienter med langvarig luftlekkasje, blant annet forårsaket av pneumothorax og bronkopleurale fistler. Forfatterne konkluderer med at metoden er lite invasiv og kan være et aktuelt behandlingsalternativ for pasienter med langvarig luftlekkasje, uavhengig av årsak. Det understrekes imidlertid også at det er behov for RCT-studier for å gi mer informasjon om effekt og sikkerhet. Oversikt over de identifiserte systematiske oversiktene, samt NICE-rapporten og kartleggingsoversikten fra FHI finnes i vedlegg 2.

Oppsummert:

For bruk til behandling av *emfysem*:

- Det foreligger en del RCTer
- Flere systematiske oversikter er basert på de samme RCTene
- Sammenliknet med vanlig behandling virker metoden å være effektiv, men ser ut til å være assosiert med økt forekomst av komplikasjoner/uønskede hendelser
- Det etterspørres flere langtidsstudier på effekt og sikkerhet

For bruk til behandling av *bronkopleurale fistler og langvarig pneumothorax*

- Det virker ikke å foreligge noen RCTer
- To systematiske oversikter er basert på kasusrapporter og pasientserier
- Metoden virker å være brukbar for indikasjonene
- Det kreves effekt og sikkerhetsstudier av bedre kvalitet (RCTer) enn det som foreligger per i dag

Vedlegg 1: Endobronkiale ventiler for reduksjon av lungevolum ved emfysem
Systematiske oversiktsartikler og metaanalyser

Van Geffen et al (1)	Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systematic review and meta-analysis	
Forfattere	Wouter H. van Geffen, Dirk-Jan Slebos, Felix J. Herth, Samuel V. Kemp, Walter Weder, Pallav L. Shah	
År	2019	
Tidsskrift	Lancet	
RCT endobronkiale ventiler	Criner <i>et al</i> ; 2018 (LIBERATE trial; 12 months, n=190) Davey <i>et al</i> ; 2015 (BeLieVeR-HiFi study; 3 months, n=50) Kemp <i>et al</i> ; 2017 (TRANSFORM trial; 3 months, n=97) Klooster <i>et al</i> ; 2015 (STELVIO trial; 6 months, n=68) Valipour <i>et al</i> ; 2016 (IMPACT study; 3 months, n=93) Sciurba <i>et al</i> ; 2010 + Herth <i>et al</i> ; 2012 (VENT trial; 6 months, n=122)	
Populasjon	Emfysem (post-bronkodilator FEV ₁ <60%, residualvolum >150% av antatt verdi), >35 år	
Intervensjoner	Kirurgi (7 RCT), endobronkiale ventiler (6 RCT), endobronkiale spiraler (3 RCT), skleroserende stoffer (2 RCT)	
Komparator	Sham, standard behandling	
Utfallsmål i studien	Effekt: Residualvolum FEV ₁ (=forsert ekspiratorisk volum første sekund) 6 minutter gangtest St.George respiratory questionnaire	Sikkerhet: Uønskede hendelser 45 dagers mortalitet Total mortalitet
Konklusjon	“In conclusion, despite the limitations noted, the data confirm that lung volume reduction in patients with emphysema and hyperinflation is associated with benefits in lung function, quality of life, and exercise capacity, but increases adverse effects compared with controls. The relationship between degree of volume reduction and clinical benefit suggests that endo-bronchial valves and surgery should be considered first depending on the collateral ventilation status and patient choice.”	
Labarca et al (2)	Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis	
Forfattere	Labarca, Uribe, Pacheco, Folch, Kheir, Majid, Jantz, Mehta, Patel, Herth, Fernandez-Bussy	
År	2019	
Tidsskrift	Respiration (ikke tilgjengelig i fulltekst; kun basert på abstract)	
RCT endobronkiale ventiler	7 RCTer om endobronkiale ventiler (EBV), av disse: 5 RCTer har inkludert pasienter med emfysem uten kollateral ventilasjon.	
Populasjon	Pasienter med alvorlig emfysem uten kollateral ventilasjon	
Intervensjoner	EBV	
Komparator	Usikkert	
Utfallsmål i studien	Effekt: FEV ₁ 6 minutter gangtest St.George respiratory questionnaire Residual volum	Sikkerhet: Relativ risiko for pneumothorax (eventuelt andre som ikke er nevnt i abstractet)
Konklusjon	“In this population, Zephyr valves provided significant and clinically meaningful short-term improvements in either homogeneous or heterogeneous emphysema without CV but with an increase in adverse events. ”	

Low et al (3)		Endobronchial Valves Therapy for Advanced Emphysema - A Meta-Analysis of Randomized Trials
Forfattere	See-Wei Low, Justin Z- Lee, Hem Desai, Chiu-Hsieh Hsu, Afshin R. Sam, James L. Knepler	
År	2019	
Tidsskrift	Journal of Bronchology and Interventional Pulmonology	
RCT endobronkiale ventiler	Davey <i>et al</i> ; 2015 (BeLieVeR-HiFi study; 3 months, n=50) Klooster <i>et al</i> ; 2015 (STELVIO trial; 6 months, n=68) Valipour <i>et al</i> ; 2016 (IMPACT study; 3 months, n=93) Sciurba <i>et al</i> ; 2010 (VENT trial; 6 months, n=321) Herth <i>et al</i> ; 2012 (VENT trial; 6 months, n=171)	
Populasjon	Pasienter med fremskreden emfysem	
Intervensjoner	Endobronkiale ventiler (EBV)	
Komparator	Sham, standard medisinsk behandling	
Utfallsmål i studien	Effekt: Endring i FEV ₁ i pasienter med alvorlig emfysem St.George respiratory questionnaire 6 minutter gangtest Endring i FEV ₁ uten kollateral ventilasjon eller med intakt interlobar fissur	Sikkerhet: Uønskede hendelser
Konklusjon	“The result of this meta-analysis suggests that BLVR (broncoscopic lung volume reduction) using EBV may be effective in improving the lung function and quality of life in patients with advanced emphysema patients in the short-term. However, there was an increased risk of minor hemoptysis, pneumothorax, and valve migration. In patients with advanced emphysema who have substantial breathlessness despite optimization of medical therapy, and have good targets for EBV placement, discussion about the benefit and risk of BLVR using EBV is important. Further studies with long-term follow-up are required to determine its long-term efficacy and safety.”	
Wang et al (4)		Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction therapy in patients with severe emphysema: a meta-analysis of randomized controlled trials
Forfattere	Yong Wang, Tian-Wen Lai, Feng Xu, Jie-Sen Zhou, Zhou-Yang Li, Xu-Chen Xu, Hai-Pin Chen, Song-Min Ying, Wen Li, Hua-Hao Shen, Zhi-Hua Chen	
År	2017	
Tidsskrift	Oncotarget	
RCT endobronkiale ventiler	Davey <i>et al</i> ; 2015 (BeLieVeR-HiFi study; 3 months, n=50) Klooster <i>et al</i> ; 2015 (STELVIO trial; 6 months, n=68) Valipour <i>et al</i> ; 2016 (IMPACT study; 3 months, n=93) Sciurba <i>et al</i> ; 2010 (VENT trial; 3-12 months, n=321) Herth <i>et al</i> ; 2012 (VENT trial; 6-12 months, n=171) Valipour <i>et al</i> ; 2016 (VENT study; 6 months, n=492)	
Populasjon	Pasienter med emfysem	
Intervensjoner	Endobronkiale ventiler (EBV, 6 RCT), intrabronkiale ventiler (2 RCT), endobronkiale spiraler (3 RCT)	
Komparator	Medisinsk behandling	
Utfallsmål i studien	Effekt: FEV ₁ 6 minutter gangtest St.George respiratory questionnaire «Modified Medical Research Council» (klassifiserer dyspné i hvile og aktivitet)	Sikkerhet: Uønskede hendelser Mortalitet
Konklusjon	“Despite these limitations, this meta-analysis reinforced the results that endobronchial coils and EBV treatment were superior to conventional treatment in patients with severe emphysema, and did not increase deaths rate, but associated with some serious adverse effects. Further long-term follow up is needed to assess efficacy and safety on health outcomes.”	

van Agteren et al (5) Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease			
Forfattere	Joseph E.M. van Agteren, Khin Hnin, Dion Grosser, Kristin V Carson, Brian J. Smith		
År	2017		
Tidsskrift	Cochrane Database of Systematic Reviews		
RCT endobronkiale ventiler	Davey <i>et al</i> ; 2015 (BeLieVeR-HiFi study; 3 months, n=50) Klooster <i>et al</i> ; 2015 (STELVIO trial; 6 months, n=68) Valipour <i>et al</i> ; 2016 (IMPACT study; 3 months, n=93) Sciurba <i>et al</i> ; 2010 (VENT trial; 12 months, n=321) Herth <i>et al</i> ; 2012 (VENT trial; 12 months, n=171)		
Populasjon	Pasienter med moderat til alvorlig KOLS		
Intervensjoner	Endobronkiale ventiler (EBV, 5 RCT), intrabronkiale ventiler (3 RCT), endobronkiale spiraler (3 RCT), biologisk lungevolum reduksjon, AeriSeal (1 RCT), bronkoskopisk «thermal vapour ablation» (1 RCT), luftveisbypass stenter (1 RCT)		
Komparator	Sham eller standard medisinsk behandling		
Utfallsmål i studien	<u>Effekt:</u> FEV ₁ 6 minutter gangtest St. George respiratory questionnaire (SGRQ; livskvalitet) Residual volum/total lungekapasitet	<u>Sikkerhet:</u> Mortalitet (overlevelse) Alvorlige uønskede hendelser	<u>Annet:</u> Kostnadseffektivitet Sykehusopphold
Hovedresultater EBV	“Five studies comprising 703 participants found that endobronchial valves versus control led to significant improvements in FEV₁ (standardized mean difference (SMD) 0.48, 95% CI 0.32 to 0.64) and scores on the SGRQ (-7.29 units, 95% CI -11.12 units to -3.45 units). There were no significant differences in mortality between the two groups (OR 1.07, 95% CI 0.47 to 2.43) but adverse events were more common in the endobronchial valve group (OR 5.85, 95% CI 2.16 to 15.84). Participant selection plays an important role, as absence of collateral ventilation was associated with superior clinically significant improvements in health outcomes. The quality of evidence ranged from low to high.”		

Rapporter og systematiske kartleggingsoversikter

NICE (6)	Endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema		
Institusjon	National Institution for Health and Care Excellence		
År	2017		
Type	Interventional procedures guidance		
Litteratur	<u>Systematiske oversikter:</u> van Agteren et al; 2017 (Cochrane) <u>RCT:</u> Kemp et al; 2017 (TRANSFORM study)	<u>Annet:</u> Gompelmann et al; 2014 (retrospektiv analyse av 3 kliniske studier) Skowasch et al; 2016 (prospektiv, observasjonell studie av LIVE studien) Serman et al; 2010 (prospektiv studie basert på pasientkasus) Fiorelli et al; 2016 (retrospektiv, observasjonell studie) Venuta et al; 2012 (prospektiv studie) Gompelmann et al; 2016 (retrospektiv analyse)	
Populasjon	Pasienter med emfysem		
Intervensjoner	Endobronkial ventil		
Komparator	Sham eller standard medisinsk behandling (basert på van Agteren et al)		
Utfallsmål	<u>Effekt:</u> FEV ₁ 6 minutter gangtest St.George respiratory questionnaire (SGRQ; livskvalitet) Residual volum/total lungekapasitet	<u>Sikkerhet:</u> Mortalitet (overlevelse) Alvorlige uønskede hendelser	
Anbefaling	1.1 Current evidence on the safety and efficacy of endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema is adequate in quantity and quality to support the use of this procedure provided that standard arrangements are in place for clinical governance, consent and audit. 1.2 Patient selection should be done by a multidisciplinary team experienced in managing emphysema, which should typically include a chest physician, a radiologist, a thoracic surgeon and a respiratory nurse. 1.3 Patients selected for treatment should have had pulmonary rehabilitation. 1.4 The procedure should only be done to occlude volumes of the lung where there is no collateral ventilation , by clinicians with specific training in doing the procedure.		
FHI (7)	Bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem		
Institusjon	Folkehelseinstituttet		
År	2017		
Type	Systematisk kartleggingsoversikt		
Litteratur	<u>Systematiske oversikter:</u> van Agteren et al; 2017 (Cochrane)		
Populasjon	Pasienter med emfysem		
Intervensjoner	Del 1: Ikke-biologiske metoder: syntetisk skum, damp, spiral, ventil og stent Del 2: Biologiske metoder: nedbrytbar hydrogel eller blodprodukt		
Komparator	Sham eller standard medisinsk behandling		
Utfallsmål	<u>Effekt:</u> FEV ₁ 6 minutter gangtest St.George respiratory questionnaire (SGRQ; livskvalitet) Residual volum/total lungekapasitet	<u>Sikkerhet:</u> Mortalitet (overlevelse) Alvorlige uønskede hendelser	<u>Annet:</u> Kostnadseffektivitet
Resultat	- Endobronkial spiral, endobronkial ventil, intrabronkial ventil og damp ser ut til å gi forbedringer på lungefunksjonsmål (lav til moderat tillit til resultatet). - Mortaliteten kan øke med bronkoskopisk lungevolumreduksjon sammenliknet med annen behandling (svært lav til lav tillit til resultatet). - Bivirkninger øker ved alle ikke-biologiske metoder (lav til moderat tillit til resultatet).		

Vedlegg 2: Endobronkiale ventiler for reduksjon av lungevolum ved vedvarende luftlekkasje

Systematiske oversiktsartikler og metaanalyser

Ding et al (8)	Endobronchial one-way valves for treatment of persistent air leaks: a systematic review
Forfattere	Mei Ding, Ya-dong Gao, Xian-Tao Zeng, Yi Guo, and Jiong Yang
År	2017
Tidsskrift	Respiratory Research
Litteratur	34 kasusrapporter (case reports) 10 pasientserier (case series)
Populasjon	Pasienter med vedvarende luftlekkasje (PAL) ulike årsaker Årsaker i kasusrapportene: pneumothorax, empyem, postoperativ lekkasje, og fistler Årsaker i pasientseriene: KOLS, emfysem, og kreft
Intervensjoner	Endobronkial ventil
Komparator	Ingen komparator
Utfall	Følgende er beskrevet: 1) antall pasienter med fullstendig bedring, 2) dager til fullstendig bedring, 3) reduksjon, 4) ingen endring, 5) tilbakefall, 6) komplikasjoner, 7) antall pasienter som fjernet ventil, og 8) antall dager til ventilen ble fjernet
Konklusjon	“PAL is a common clinical problem with significant morbidity and mortality. It is possible that traditional treatments are not feasible in high-risk patients and that air leak remains persistent in spite of traditional treatments. The use of endobronchial one-way valve adds to the armamentarium for non-invasive treatments of challenging PAL, especially those with difficulties of anesthesia, poor condition and high morbidity. With its minimal complications, endobronchial one-way valve is a considerable therapeutical option. Nevertheless, prospective randomized controlled trials with large sample should be needed to further evaluate the effects and safety of endobronchial one-way valve implantation in the treatment of PAL.”
Gkegkes et al (9)	Endobronchial Valves in Treatment of Persistent Air Leaks: A Systematic Review of Clinical Evidence
Forfattere	Ioannis D. Gkegkes, Sarantis Mourtarakos, and Ioannis Gakidis
År	2015
Tidsskrift	Medical Science Monitor
Litteratur	25 kasusrapporter (case reports) 3 pasientserier (case series)
Populasjon	Pasienter med vedvarende luftlekkasje (PAL) av ulike årsaker: pneumothorax, empyem, postoperativ lekkasje, og fistler
Intervensjoner	Endobronkial ventil (EBV)
Komparator	Ingen komparator
Utfallsmål i studien	Følgende er beskrevet: 1) fjerning av EBV, 2) tilbakefall, 3) migrasjon av EBV, 4) komplikasjoner, 5) tilbakevendende luftveisinfeksjoner, 6) forverring av KOLS, 7) dødsfall
Konklusjon	“Prolonged and persistent air leaks are important clinical problems. The use of EBVs is proposed as an innovative and alternative treatment option. Studies with better methodological quality are important to standardize this technique, to evaluate the early and late complication rates between the different patient populations, to compare EBVs with other endoscopic methods, and to provide more evidence on safety. Although the high cost seems to be the main drawback, EBVs are a non-surgical, minimally invasive therapeutical option that may be appropriate for the treatment of persistent air leaks regardless of the initial cause, especially in high-risk patients. ”

Vedlegg 3

Referanser

1. van Geffen WH, Slebos DJ, Herth FJ, Kemp SV, Weder W, Shah PL. Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis. *The Lancet Respiratory medicine* 2019;7(4):313-24.
2. Labarca G, Uribe JP, Pacheco C, Folch E, Kheir F, Majid A, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction with Endobronchial Zephyr Valves for Severe Emphysema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2019:1-11.
3. Low SW, Lee JZ, Desai H, Hsu CH, Sam AR, Knepler JL. Endobronchial Valves Therapy for Advanced Emphysema: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of bronchology & interventional pulmonology* 2019;26(2):81-9.
4. Wang Y, Lai TW, Xu F, Zhou JS, Li ZY, Xu XC, et al. Efficacy and safety of bronchoscopic lung volume reduction therapy in patients with severe emphysema: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8(44):78031-43.
5. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, Carson KV, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;2:Cd012158.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Endobronchial valve insertion to reduce lung volume in emphysema. National Institute for Health and Care Excellence,; 2017. IPG600. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg600>
7. Lise Lund Håheim, Elisabet Hafstad, Brynjar Fure. Bronkoskopisk lungevolumreduksjon ved emfysem: en systematisk kartleggingsoversikt. Folkehelseinstituttet; 2017. Available from: <https://www.fhi.no/publ/2017/bronkoskopisk-lungevolumreduksjon-ved-emfysem-en-systematisk-kartleggingsov/>
8. Ding M, Gao YD, Zeng XT, Guo Y, Yang J. Endobronchial one-way valves for treatment of persistent air leaks: a systematic review. *Respir Res* 2017;18(1):186.
9. Gkegkes ID, Mourtarakos S, Gakidis I. Endobronchial valves in treatment of persistent air leaks: a systematic review of clinical evidence. *Med Sci Monit* 2015;21:432-8.