

## Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

- Sted:** Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen
- Tidspunkt:** Mandag 19. november. Kl. 15:40-16:40
- Deltakere:** Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich  
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang  
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet  
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien  
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn  
Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,  
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä  
Sykehusinnkjøp HF, v/ administrerende direktør Kjetil Istad  
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack  
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester  
Helse Vest RHF v/ Spesialrådgiver Thomas Blix Grydeland,  
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  
Trygve Ottesen, Folkehelseinstituttet  
Kåre Birger Hagen, Folkehelseinstituttet  
Liv Giske, Folkehelseinstituttet  
Helene Arentz-Hansen, Folkehelseinstituttet  
Eva Friberg, Statens strålevern  
Sissel Husøy, Helsedirektoratet  
Torunn Janbu, Helsedirektoratet  
Ingrid Dirdal, fagdirektørsekretariatet, Helse Vest RHF  
Randi Midtgard Spørck, Helse Nord RHF  
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet  
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF  
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF  
Hanna Eikås Klem, Sekretariatet Nye metoder  
Lilly Shi, Sekretariatet Nye metoder  
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder  
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

### Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem

Sak 175-18      Protokoll fra møte 22. oktober 2018. *Til godkjenning.*

- Sak 176-18 Forslag ID2018\_107\_Bevacizumab (Avastin) som tilleggsbehandling ved avansert livmorhalskreft - revurdering. *Til drøfting.*
- Sak 177-18 Forslag ID2018\_108\_Buprenorfin depotinjeksjon til behandling av opioid avhengighet (forslag). *Til drøfting.*
- Sak 178-18 Forslag ID2018\_114\_Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft. *Til drøfting.*
- Sak 179-18 Forslag ID2018\_115\_Lomitapid (Lojuxta) til behandling av voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (forslag). *Til drøfting.*
- Sak 180-18 Metodevarsel ID2018\_109\_Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose. *Til drøfting.*
- Sak 181-18 Metodevarsel ID2018\_110\_Ivakaftor (Kalydeco) til behandling av barn, inkludert de under 24 måneder, og voksne med cystisk fibrose. *Til drøfting.*
- Sak 182-18 Metodevarsel ID2018\_111\_Lumakaftor/ivakaftor (Orkambi) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter over to år som er homozygote for F508 delmutasjonen i CTFR-genet. *Til drøfting.*
- Sak 183-18 Metodevarsel ID2018\_112\_Kombinasjonsbehandling med tezakaftor/ivakaftor morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med cystisk fibrose. *Til drøfting.*
- Sak 184-18 ID2018\_027\_Abemaciclib til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft. *Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.*
- Sak 185-18 ID2017\_054\_Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko hormonresistent prostatakreft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi. *Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.*
- Sak 186-18 Rapport ferdigstilt på ID2017\_079: Tivozanib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. *Rapport vedlagt i egen fil. Til drøfting.*
- Sak 187-18 ID2017\_100\_Organdonasjon med bruk av normoterm regional perfusjon. *Til drøfting.*
- Sak 188-18 Prioritering av metodevurderinger fra FHI. *Notat fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.*
- Sak 189-18 ID2018\_053\_ Elektrisk feltterapi (Optune, Tumor Treatment Fields, TTF) til behandling av glioblastom. *Notat / formidlingssak fra Folkehelseinstituttet. Til drøfting.*
- Sak 190-18 Forslag til tiltak for mer effektive prosesser for metodevurdering av legemidler og ressursituasjonen ved Legemiddelverket. *Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.*
- Sak 191-18 Eventuelt

## Protokoll fra møte i Bestillerforum RHF

**Sted:** Radisson Blu Airport Hotel, Gardermoen  
**Tidspunkt:** Mandag 22. oktober kl. 15:30-17:00.  
**Deltagere:** Helse Vest RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich  
Helse Nord RHF v/Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad  
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet  
Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen  
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm  
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad  
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ Rådgiver Asbjørn Mack  
Helse Nord RHF v/ Medisinsk rådgiver Hanne Husom Haukland  
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen  
Helse Vest RHF v/ Spesialrådgiver Thomas Blix Grydeland  
Helse Vest RHF v/ Seniorrådgiver Ingrid Dirdal  
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Lilly Shi  
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Hanna Eikås Klem  
Sekretariatet Nye metoder v/ Spesialrådgiver Ellen Nilsen

**Referent:** Sekretariatet Nye metoder

---

Leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem ønsket velkommen.

Tre saker ble meldt til eventuelt.

Sak 151-18      Protokoll fra møte 24. september 2018.  
Tatt til orientering og godkjent med en merknad til Sak 148-18. Det tilføyes i  
Beslutningen: Folkehelseinstituttet kan dersom det ikke er mye ekstraarbeid også  
inkludere kvinner i et av scenariene i den helseøkonomiske analysen.

Sak 152-18      Forslag ID2018\_082\_Sigla 3.0 EEG basert teknologi for utredning av demens.

Metoden er fortsatt på forskningsstadiet.

**Beslutning:**

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 153-18      Forslag ID2018\_083\_Korsettbehandling av skoliosepasienter.

Finansieringsansvaret bør avklares.

Innspill i møtet om at den vesentlige ressursbruken ligger i spesialisthelsetjenesten og metoden bør da om aktuell vurderes i nye metoder.

**Beslutning:**

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 154-18      Forslag ID2018\_084\_Artroskopisk ryggkirurgi - kikkhullskirurgi.

Det finnes flere leverandører av metoden.

Bestillerforum RHF ser ikke behov for en nasjonal metodevurdering.  
Kan eventuelt være aktuell for mini-metodevurdering.

**Beslutning:**

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 155-18      Forslag/metodevarsel ID2018\_089\_Fingolimod (Gilenya) til behandling av  
relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge.

**Beslutning:**

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fingolimod (Gilenya) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose hos barn og unge.

Sak 156-18      Forslag ID2018\_090\_Palbociklib (Ibrance) i kombinasjon med fulvestrant til  
behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert  
etter endokrin behandling.

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for palbociklib (Ibrance) i kombinasjon med fulvestrant til behandling av HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft som har progrediert etter endokrin behandling.

Sak 157-18      Forslag ID2018\_105\_Botox injeksjon til behandling av refraktær migrene.

Finansieringsansvaret ligger hos Folketrygden. Arbeidskraft og arbeid på poliklinikker er viktig samt at ressursene brukes riktig. Det vil være nyttig å se på evidensen for metoden.

Bestillerforum RHF anmoder om at Helsedirektoratet bestiller en metodevurdering av Botox injeksjon av refraktær migrene hos Statens legemiddelverk i blåreseptsystemet.

**Beslutning:**

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering men anmoder om at Helsedirektoratet bestiller en metodevurdering på refraktær migrene hos Statens legemiddelverk i blåreseptsystemet.



Sak 158-18     Metodevarsel ID2018\_091\_Eptacog alfa (Novo Seven) til bruk hos pasienter med blodplatedefekt av typen Glanzmanns trombasteni uten antistoffer mot blodplater, eller der blodplater for tilførsel ikke er lett tilgjengelig.

**Beslutning:**

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for eptacog alfa (Novo Seven) til bruk hos pasienter med blodplatedefekt av typen Glanzmanns trombasteni uten antistoffer mot blodplater, eller der blodplater for tilførsel ikke er lett tilgjengelig.

Sak 159-18     Metodevarsel ID2018\_092\_Lorlatinib til andrelinjebehandling av ALK-positiv ikke-småcellet lungekreft.

Studier pågår med ferdigstillelse først i 2020 og 2023 så det er lenge til metoden får markedsføringstillatelse.

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk kontakte firma og høre når de kan levere dokumentasjon og så komme tilbake på et senere møte.

**Beslutning:**

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk kontakte firma og høre om når de kan levere dokumentasjon. Saken tas opp igjen på et kommende møte i Bestillerforum RHF.

Sak 160-18     Metodevarsel ID2018\_093\_Lanadelumab til behandling av arvet angioødem.

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lanadelumab til behandling av arvet angioødem.

Sak 161-18     Metodevarsel ID2018\_094\_Dacomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dacomitinib til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Sak 162-18     Metodevarsel ID2018\_095\_L-Glutamin til behandling av sigdcelleanemi.

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for L-Glutamin til behandling av sigdcelleanemi.

Sak 163-18     Metodevarsel ID2018\_096\_Klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter.

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for klormetin (Ledaga) for utvortes behandling av mycosis fungoides-type kutan T-cellelymfom (MF-type CTCL) hos voksne pasienter.

Sak 164-18     Metodevarsel ID2018\_097\_Pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) som monoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC).

Sak 165-18     Metodevarsel ID2018\_098\_Turoktokog alfa pegol til behandling av hemofili A.

**Beslutning:**

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for turoktokog alfa pegol til behandling av hemofili A.

Sak 166-18     Metodevarsel ID2018\_099\_Cemiplimab ved behandling av kutant plateepitelkarsinom.

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for cemiplimab ved behandling av kutant plateepitelkarsinom dersom det finnes nok dokumentasjon. Saken tas opp igjen i Bestillerforum RHF dersom det ikke er mulig å gjøre en hurtig metodevurdering.

Sak 167-18     Metodevarsel ID2018\_100\_Pegvaliase til behandling av Føllings sykdom (fenylketonuri).

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pegvaliase til behandling av Føllings sykdom (fenylketonuri).

Sak 168-18     Metodevarsel ID2018\_101\_Dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til pasienter med moderat til alvorlig astma.

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for dupilumab (Dupixent) som tilleggsbehandling til pasienter med moderat til alvorlig astma.

Sak 169-18      Metodevarsel ID2018\_102\_Abatcept (Orencia) til behandling av juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt).

**Beslutning:**

En forenklet metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for abatacept (Orencia) til behandling av juvenil idiopatisk artritt (barneleddgikt).

Sak 170-18      Metodevarsel ID2018\_103\_Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til førstelinjebehandling avansert nyrecellekarsinom.

Helsedirektoratet informerte om at det finnes en nasjonal faglig retningslinje her.

**Beslutning:**

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til førstelinjebehandling avansert nyrecellekarsinom

Sak 171-18      Metodevarsel ID2018\_104\_Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB).

Metoden krever innføring av nye diagnostiske tester. Det er vesentlig her å inkludere test-metodikk for tumor mutasjonsbyrde (TMB).  
Testen bør ikke vurderes kun for lungekreft.

Innspill om at Folkehelseinstituttet bør lage et metodevarsel for testen og snakke med fagmiljøet.

**Beslutning:**

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet lage et metodevarsel på test-metodikk for tumor mutasjonsbyrde (TMB) som tas opp i Bestillerforum RHF.

En metodevurdering på nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB) vil eventuelt bli bestilt på et senere tidspunkt.

Sak 172-18      Oppdrag om hurtig metodevurdering på ID2017\_051\_Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling. Notat fra Statens legemiddelverk med spørsmål om avbestilling av oppdrag.

Legemiddelet ble overført til spesialisthelsetjenesten først i 2017 og var da allerede tatt i bruk. Metoden ble innført under forhåndsgodkjent refusjon med vilkår.

**Beslutning:**

Bestillerforum RHF avventer en hurtig metodevurdering men avbestiller den ikke.

Sak 173-18      Forslag ID2018\_071\_Lutetium 177- PSMA basert behandling av prostatakreft.  
Oppfølging av Sak 119-18 (Bestillerforum RHF 27.08.2018). Notat fra  
Folkehelseinstituttet.

Folkehelseinstituttet informerte om at de har kontaktet firma som ikke ønsker å  
levere en helseøkonomisk vurdering.  
Folkehelseinstituttet ber Bestillerforum RHF vurdere om det skal gjøres en fullstendig  
metodevurdering på metoden.

**Beslutning:**

Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for lutetium  
177-PSMA basert behandling av prostatakreft. Vurderingen bør legge vekt på effekt,  
sikkerhet, kostnader og organisering.

Sak 174-18      Eventuelt

A. Sekretariatet for Bestillerforum RHF informerte om at firma har trukket søknad  
om MT for Opdivo ved kolorektalkreft (ID2017\_022). Hurtig metodevurdering  
avbestilles og nettsidene oppdateres.

B. Vedrørende oppdrag på ID2018\_072\_ MIGS-kirurgi med iStent inject.

Folkehelseinstituttet informerte om at flere leverandører er interessert i å levere inn  
dokumentasjon og mener bestillingen bør utvides til en fullstendig metodevurdering.

**Beslutning:**

Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for MIGS-  
kirurgi.

C. Vedrørende ID2018\_049\_Blodprøvebaserte tester ved preeklampsi

Helsedirektoratet har kontaktet sitt fagnettverk for svangerskapsomsorg.  
Tilbakemeldingene fra to fagpersoner, som begge viser til ekspert på OUS, er at  
testen kan ha god effekt i andre trimester, og de er således enige i NICE sin  
anbefaling.

Helsedirektoratet spilte inn at det bør gjøres en fullstendig metodevurdering.

**Beslutning:**

Fullstendig metodevurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for  
blodprøvebaserte tester ved preeklampsi.

D. Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet om å lage en liste over alle bestilte  
metodevurderinger, inkludert oppdraget på blodprøvebaserte tester ved  
preeklampsi, og foreslå en prioritert rekkefølge for vurdering til neste møte.

## Saksnummer 176-18 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2018\_107 Bevacizumab (Avastin) som tilleggsbehandling ved avansert livmorhalskreft - revurdering (forslag)**

#### **Kort om metoden fra forslag:**

- Revurdering av metode (ID2015\_019).
- Metoden har hatt MT i Norge siden 2014.
- Dagens behandling er kjemoterapi. Bevacizumab (Avastin) er tenkt gitt samtidig med kjemoterapi.
- Ny interim analyse av studien som lå til grunn for metodevurderingen fra 2016 viser forskjell i overlevelse i favør av kombinasjonsbehandling av kjemo+ bevacizumab (17.0 vs 13.3mnd). En ny studie fra 2018 støtter resultatet fra 2014-studien.
- Pasientgruppe med relativt unge pasienter.
- Forslagsstiller estimerer at metoden er aktuell for ca. 30 norske pasienter pr år.

#### **Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk: (hele vurderingen er vedlagt)**

- Statens legemiddelverk vurderer at den tilgjengelige dokumentasjonen er tilstrekkelig til å gjennomføre en metodevurdering som i 2016, men skal ny metodevurdering utføres nå bør det være en reell mulighet for at den leder til et annet resultat. Slik SLV ser det er det to aspekter som kan føre til bedret kostnadseffektivitet:
  - Nye eller oppdaterte data som viser en bedre effekt enn SLV la til grunn i sin forrige analyse (som ble lagt til grunn for beslutning i 2016)
  - Legemiddelkostnaden går ned
- Konklusjon:
  - De tilgjengelige data er tilstrekkelig for metodevurdering, men av ressurs hensyn vurderes kun rimelig å gjøre en ny vurdering dersom prisen på bevacizumab er lav nok til produsentens analyse tyder på at den er kostnadseffektiv.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

**Samlet vurdering / prioritering:** Tidligere vurdert som ikke kostnadseffektivt. Siden forrige runde har det kommet noen studier som bekrefter effekt og også langtidseffekt. Er det nå mulighet for ny pris?

##### Helse Nord RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Sør-Øst RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Hurtig metodevurdering

**Samlet vurdering / prioritering:** Støtter revurdering. Finnes det ny dokumentasjon? Mulighet for ny pris?

**Innspill fra Helsedirektoratet:**

**Retningslinjesekretariatet:** Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft vil påvirkes ved et evt. ja eller nei. Hurtig metodevurdering støttes.

**Finansieringsdivisjonen:** Finansieringsansvaret er plassert i RHF-ene siden 01.05.2017.

# 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):      X
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):      X
- 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):

**Navn på kontaktperson:** Kathrine Woie

**Telefonnummer:** 97176463

**E-postadresse:** k.woie@online.no

**Dato og sted:** 12.10.18

### 1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Bruk av Bevacizumab ved recidiv av cervix cancer

### 2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ønsker revurdert bruk av bevacizumab som tilleggsbehandling ved cervix cancer

### 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?)

Dagens behandling innebærer kjemoterapi. Metoden som foreslås vil gi forlenget levetid og livskvalitet. Metoden vil komme i tillegg til dagens behandling.

### 4. Forslaget gjelder:JaNei

En helt ny og innovativ metode Nei

Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode

Bevacizumab er ett kjent medikament brukt innenfor flere fagfelt. Det søkes om vurdering av bruk for cervix cancer.

En sammenligning mellom flere metoder Nei

Er metoden tatt i bruk?

Bevacizumab ble brukt tidligere , men ikke gitt etter forrige beslutning om avslag i Beslutningsforum i 2016. Metoden brukes i flere land inklusiv de Nordiske naboland.

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 metoden Nei

Er metoden relevant for utfasing? Nei

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel X

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

\*Hvis metoden er CE-merket:

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)



6. Metodens bruksområde:

Forebygging

Utredning og diagnostikk

Behandling X

Rehabilitering

Spesialisthelsetjenesten

Primærhelsetjenesten

7. FinansieringsansvarJaNei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? Nei

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? Nei

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet?Ja. Metoden er nevnt, men det er referert til vedtak i Beslutningsforum.

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

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

Fagområde: gynekologisk cancer. Nei

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

Klinisk effekt X

Sikkerhet/bivirkninger X

Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet X

Organisatoriske konsekvenser

Etiske X

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. Hovedproblemstilling er recidivbehandling av cervixcancer hos unge pasienter.

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

Mange studier dokumenterer progresjon som surrogatmål for effekt. Ved bruk av bevacizumab ved recidiv av cervix cancer er det påvist økt overlevelse. Dette utgjør en liten pasientgruppe hvor hoveddelen er unge pasienter i fertil alder. Dette gruppen involverer ofte familie med små barn hvor selv små marginer i overlevelse vil ha stor betydning. Det er ingen andre gode alternativer i tillegg til standardbehandling. Bevacizumab brukes nå i mange land inklusiv våre nordiske naboland.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Dødelig utfall

Forventet effekt på gjennomsnitt forventet dødelig

Forventet økt gjennomsnittlig overlevelse er 3.7 mnd

Sikkerhet

Medikamentet er kjent og brukes ved flere andre cancerdiagnoser. Den kan gi kan gi hypertensjon og økt tromboemboliske tilfeller. Ved cervix cancer må det utøves forsiktighet hos bestrålte pasienter da den også gir økt risiko for fisteldannelse.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Tidligere angitt 50/år men estimatet synes å være for høyt. Ett mer riktig antall vil være ca 30stk. Feks så har Danmark angitt 20 pasienter pr år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Medikamentet gis samtidig med standard kjemoterapi.

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

Nasjonal Handlingsplan for Gynekologisk kreft må revideres.

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.)

Tidligere metodevurdering: sak 51/2016

Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. Tewari KS et al. N Eng J Med 2014

Bevacizumab for advanced cervical cancer: a patient-reported outcomes of a randomised, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240) Penson RT et al. Lancet Oncol 2015

The safety and efficacy of bevacizumab in the treatment of patients with recurrent or metastatic cervical cancer. Boss JD et al. BMJ Case Rep 2016

Bevacizumab for advanced cervical cancer. final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (GOG 240). Tewari KS et al. Lancet 2017

Short-term curative effect and safety of bevacizumab combined with chemotherapy for treating recurrent and metastatic cervical cancer. Xiao y et al. Eur J Gynaecol Oncol 2017

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

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

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

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter Ingen

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.). Ingen relasjoner

Tittel på bestillingen:

**Bevacizumab (Avastin) - Revurdering  
som tilleggsbehandling ved avansert livmorhalskreft**

**Bakgrunn**

Beslutningsforum fattet 26. september 2016 et vedtak om å ikke innføre bevacizumab til behandling av avansert livmorhalskreft (sak 51/2016). Vedtaket hadde følgende ordlyd:

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

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

*Bevacizumab (Avastin ®) innføres ikke til behandling av avansert livmorhalskreft og tilbakefall av livmorhalskreft.*

Beslutningen var basert på en forenklet vurdering fra Legemiddelverket. Det ble gjort en forenklet vurdering siden produsenten (Roche) sin hovedanalyse ikke tydet på bevacizumab at var kostnadseffektivt, og Roche ikke var villige til å senke prisen slik av det var mulig at bevacizumab ble kostnadseffektivt til behandling av avansert livmorhalskreft. Den innsendte dokumentasjonen fra Roche var basert på den samme dokumentasjonen som ble publisert av Tewari et al. i 2017.

**Vurdering**

Den tilgjengelige dokumentasjonen er tilstrekkelig for å gjennomføre en metodevurdering. Dette ble også gjort i 2016, selv om modellen ikke ble inngående vurdert. Skal det gjennomføres en ny metodevurdering bør det være en reell mulighet for at den leder til et annet resultat. Slik Legemiddelverket ser det er det to aspekter som kan føre til en bedret kostnadseffektivitet:

- Nye eller oppdaterte data som viser en bedre effekt enn Legemiddelverket la til grunn i sin forrige analyse (som ble lagt il grunn for beslutning i 2016)
- Kostnaden til behandling med bevacizumab (legemiddelkostnaden) går ned

Den innsendte analysen fra Roche i 2016 baserte seg på den endelige analysen fra COG240-studien (Tewari, 2017). Denne studien synes, også basert på innsendte referanser fra forslagsstillerne, og være den sentrale studien for å belyse effekten av bevacizumab hos kvinner med avansert livmorhalskreft. Følgelig er det ikke nye

tilgjengelige data som vil kunne vise bedre effekt enn det som ble lagt til grunn av produsenten i den opprinnelige analysen i 2016.

Når det gjelder legemiddelkostnadene er ikke disse lave nok til at bevacizumab er kostnadseffektivt i dag. Skulle disse bli lavere, enten gjennom forhandlinger med Roche eller ved anbud, bør det gjøres en ny vurdering av den innsendte dokumentasjonen/helseøkonomiske analysen.

**Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet :**

De tilgjengelige data er tilstrekkelige for metodevurdering, men av ressurs hensyn vurderes det rimelig kun rimelig å gjøre en ny vurdering dersom prisen på bevacizumab er lav nok til produsentens analyse tyder på at den er kostnadseffektiv.

## **ID2018\_108 Buprenorfin depotinjeksjon til behandling av opioidavhengighet (forslag og metodevarsel)**

### **Kort om metoden fra forslagstiller:**

- Metoden – CAM2038 depot buprenorfin- gjelder ny formulering av buprenorfin gjennom en subkutan depotinjeksjon i en prefylt sprøyte. Patenten «BD UltraSafe Plus™ Passive Needle Guard» gir beskyttelse mot uønsket sprøytestikk med engangs beskyttelseshette over en brukt sprøytenål.
- Buprenorfin brukes i rusomsorgen som substitusjonsbehandling – et tverrfaglig felt som involverer psykiatri, sosial- helsetjeneste og farmakologi.
- Dagens standardbehandling av opioidavhengighet i LAR består av depotplaster, sublingualtabletter og resoritabletter som i noen tilfeller overvåkes av helsepersonell.
- Buprenorfin depotinjeksjon administreres ukentlig / månedlig.
- Forslagstiller mener denne metoden vil kunne gi besparelser i helsetjenesten da metoden ikke krever daglig dosering og overvåkning, samt unngår videresalg av buprenorfinmedikamenter på det ulovlige markedet.
- Å være opioidavhengig er forbundet med større risiko for død enn den generelle befolkningen.
- For pasienter representerer CAM2038 en mulighet til å slutte å ha daglig (vanligvis overvåket) opioidvedlikeholdsbehandling. I følge forslagsstiller har den nye formuleringen potensiale til å fjerne den psykologiske effekten, stigmatisering og forstyrrelse av besøk til avhengighetsklinikker med jevne mellomrom, og vil også fjerne den daglige påminnelsen til pasienter av deres tilstand og risiko for å returnere til bruk av illegale opioider.
- Det pågår en oppdatering av de nasjonale faglige retningslinjer for LAR. Metoden vil kunne påvirke retningslinjene.

### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge og EU. Forventes å få MT innen kort tid av EMA.
- Finansieringsordningen er tredelt mellom spesialisthelsetjenesten, folketrygden og kommunehelsetjenesten.
- I følge SERAFs statusrapport var det 7622 pasienter i LAR ved utgangen av 2017.
- To fase tre studier er identifisert og det foreligger resultater i en av de
- Aktuell for hurtig metodevurdering

### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

#### Helse Vest RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Fag- og pasientmiljøene har ventet på at et legemiddel som dette skal komme på markedet. Det vil kunne redusere kostnader i forbindelse med administrering i apotek, kommune og poliklinikker i spesialisthelsetjenesten. Injeksjon vil kunne minske risikoen for lekkasje av slike legemidler til det illegale markedet. Økt brukertilfredshet ved å kunne klare seg med ukentlige/månedlige injeksjoner. Anbefaler sterkt prioritering av metodevurdering.

**Samlet vurdering/prioritering:** Hurtig metodevurdering

Helse Nord RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Depotformulering kan være aktuelt for noen pasienter. Administrasjon av legemiddelet vil være enklere med færre oppmøter til f.eks apotek, samtidig som det for andre pasienter vil være viktig med tett kontakt med hjelpeapparatet. Buprenorfin vil (når dosert tilstrekkelig høyt) ha en overdoseforebyggende effekt, men er usikker på hvorvidt man kommer tilstrekkelig høyt ved bruk av depotformuleringene. Den nasjonale retningslinjen for LAR er under revisjon og man bør forvente at dette drøftes inngående der.

**Innspill fra Helsedirektoratet:**

**Retningslinjesekretariatet:** Nasjonale faglige retningslinjer kan påvirkes.

**Finansieringsdivisjonen:** Legemidlet er indisert for bruk i LAR-ordningen som RHF-ene finansierer. Foreløpig er ikke alle legemidler som brukes i LAR plassert med finansieringsansvar hos RHF-ene. Bruken som legemidlet er godkjent for er til LAR som RHF-ene finansierer og vi mener derfor at metodevurdering kan bestilles i Nye Metoder.

# Proposal for assessment of new health technologies

---

## Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.

The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒

- Proposer has filled out point 19 below «Interests and, if any, conflicts of interest» (tick): ☒
- This form serves the purpose to submit proposals for health technology assessment (HTA) at the national level in Nye Metoder - the national system for managed introduction of new health technologies within the specialist health service in Norway. The form does not apply to proposals for research projects. A health technology assessment is a type of evidence review, and for this to be possible, documentation is required, e.g. from completed clinical trials. Lack of documentation may be one of the reasons why the Commissioning Forum (Bestillerforum RHF) does not assign a health technology assessment.
- If the proposal concerns a medical device, the proposer is familiar with the document «[Guidance criteria for management of medical devices in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway](#)» (link) (tick): ☐

## Contact information:

**Name of the proposer** (organization / institution / company / manufacturer):

Camurus AB

**Name of proposal contact:**

Carl Gibbons

**Telephone number:**

+44 7585 789 600

**E-mail address:**

carl.gibbons@camurus.com

**Date and locality:**

Cambridge, 18/9/2018



1. Proposer's title on the proposal: \*

\*This may be changed during the course of the process"

Buprenorphine depot for the treatment of opioid dependence

2. Brief description of the health technology proposed to be considered:

Prolonged-release solution for subcutaneous injection in a pre-filled syringe (PFS) with a 12.5mm, 23G needle. The BD UltraSafe Plus™ Passive Needle Guard is a single-use cover intended to be extended over a used needle (attached to a prefilled syringe) to prevent accidental needle sticks. Please see Figure below.



Pictured are q1w PFS syringes in following dose strengths (left to right):

- 8 mg buprenorphine/0.16 ml
- 16 mg buprenorphine/0.32 ml
- 24 mg buprenorphine 0.48 ml
- 32 mg buprenorphine/0.64 ml

**List of all strengths and durations available:**

CAM2038 50 mg/mL q1w SC BPN FluidCrystal® injection depot PFS:

- 8 mg buprenorphine/0.16 ml
- 16 mg buprenorphine/0.32 ml
- 24 mg buprenorphine 0.48 ml
- 32 mg buprenorphine/0.64 ml

CAM2038 356 mg/mL q4w SC BPN FluidCrystal® injection depot PFS:

- 64 mg buprenorphine/0.18 ml
- 96 mg buprenorphine/0.27 ml
- 128 mg buprenorphine/0.36 ml

NOTES: SC, subcutaneous; BPN, buprenorphine; q1w, administered weekly; q4w, administered monthly;

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

The standard of care (SOC) for treatment of opioid dependence in Norway varies considerably depending on patients' needs and goals, although all treatment has a common objective of reducing the risk of death and ill health due to the opioid dependence.

As part of the treatment, which typically also involves a framework of medical, social and psychological care, the following opioid substitution medicines may be administered:

- Sublingual buprenorphine (various products, generic and branded)
- Sublingual buprenorphine/naloxone
- Oral methadone (various products, generic and branded)

The proposed technology will represent an alternative to the three medicines above. **The most relevant comparator is sublingual buprenorphine/naloxone**, as this formulation of buprenorphine is recommended by Statens Legemiddelverk for first-line use, to reduce risk of diversion and misuse.

- |                                                                  |                                     |                          |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 4. This proposal concerns:                                       | Yes                                 | No                       |
| A brand new and innovative health technology                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| A new application, or a new indication for an established method | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| A comparison between several methods                             | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| A technology that is already in use                              | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| If yes – technology used in clinical practice                    | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| If yes – technology used in research/clinical trials             | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| A re-evaluation of technology used in clinical practice          | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |
| The technology is relevant for disinvestment                     | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |

5. This health technology involves (Multiple ticks are possible)

- |                                                      |                                     |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Pharmaceutical                                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Medical device/IVD medical device that is CE-marked* | <input type="checkbox"/>            |

- |                                                         |                          |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|
| Medical device/IVD medical device that is not CE-marked | <input type="checkbox"/> |
|---------------------------------------------------------|--------------------------|

Procedure ☐

Screening ☐

Highly specialized services / national offers ☐

Organization of the health services ☐

Other (describe) ☐

|  |
|--|
|  |
|--|

6. Application of the technology:

- |                            |                                     |
|----------------------------|-------------------------------------|
| Prevention                 | <input type="checkbox"/>            |
| Assessment and diagnostics | <input type="checkbox"/>            |
| Treatment                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitation             | <input type="checkbox"/>            |
| Specialist health care     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Primary health care        | <input type="checkbox"/>            |

The product will be administered by a health care professional.

7. Responsibility for funding Yes      No

- |                                                                                          |                          |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| Is the specialized health service responsible for financing the technology today?        | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |
| May the specialized health service become responsible for funding the health technology? | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Treatment of opioid dependence is funded through regional hospital healthcare budgets.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health? Yes      No

☐      ☒

National guidelines on the treatment of opioid dependence are currently under review.

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)? Yes      No

☐      ☒

10. Which discipline(s) does the health technology apply to, and which patients are affected? (Could the health technology also affect other groups (e.g. health personnel or relatives)?)

The health technology is used in addiction medicine, a multidisciplinary field involving psychiatry, social work and pharmacology. The technology has implications for delivery of therapy as, unlike oral and sublingual products, there is no requirement for daily dosing (which in some cases is supervised).

11. Which aspects are relevant to the assessment? (Multiple ticks are possible)

- |                        |                                     |
|------------------------|-------------------------------------|
| Clinical efficacy      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Safety/adverse effects | <input checked="" type="checkbox"/> |

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Costs/resource use          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Cost-effectiveness          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organizational consequences | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Ethical                     | <input type="checkbox"/>            |
| Legal                       | <input type="checkbox"/>            |

12. Please suggest the main scope/objective for the health technology assessment, as well as secondary scopes/objectives (in compliance with question 10). For those familiar with “PICO” (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) – please include tentative suggestions for PICO.

Patient: Patients requiring treatment for opioid addiction.

Intervention: CAM2038 depot buprenorphine.

Comparator: Sublingual buprenorphine/naloxone (Suboxone®) – suggested due to its relevance to the prevention of diversion and misuse

Outcome: Urine samples negative for illicit opioids (i.e. illicit opioids used ‘on top’ of prescribed opioid dependence therapy), overall median cumulative percent negative urine samples, retention in treatment, resource use associated with administration and supervision of consumption of the intervention and comparator.

13. Please give a brief explanation of why it is important that the health technology assessment proposed should be conducted.

CAM2038 represents a major innovation in opioid dependence treatment. It has a unique potential to eliminate the potential for buprenorphine diversion and misuse, a major concern for health authorities in Norway.

Following a call from Bivirkningsnemnda to withdraw mono-buprenorphine from the Norwegian market, Statens Legemiddelsverket decided in 2014 to keep mono-buprenorphine on the market (in part to ensure access for pregnant and breastfeeding women) but recommended that Suboxone® (sublingual buprenorphine/naloxone) be used as the first-line buprenorphine formulation.

The Suboxone® formulation has potential to deter misuse and thereby reduce its value on the illegal market. However, preventing the misuse and trade of buprenorphine products on the illegal market remain a high priority. Consequently, the administration of sublingual buprenorphine products continues to be frequently supervised.

CAM2038 is administered weekly or monthly by a healthcare professional and cannot be diverted or misused at the point of administration. It also affords potential savings to the healthcare service because unlike sublingual formulations, CAM2038 does not require daily supervision. Furthermore, CAM2038 has demonstrated superiority in median cumulative percent of negative urine samples compared to sublingual buprenorphine/naloxone (Suboxone®) in a 24 week randomised controlled trial.

The potential impact of CAM2038 on the effectiveness, safety and cost-efficiency of opioid dependence treatment make this an important product for evaluation by the Decision Forum.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed with regard to the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

Opioid dependence is a potentially fatal condition which has profound impacts for the patient and the society in which they live. Aside from the risk of fatal overdose, long-term addiction to opioids can increase an individual's risk of comorbidities, greatly increasing their likelihood of premature death (e.g. due to respiratory or liver diseases) as well as their burden to the healthcare sector, families and the community. The impact on wider society is also severe, due to drug-related crime, in particular acquisitive crimes committed to fund the drug use.

Expected effect

The CAM2038 depot formulation will deliver clinically superior efficacy compared to Suboxone® in terms of urine samples negative for illicit opioids (see Lofwall 2018). It will have marked benefits for the LAR clinic sector, due to its potential to generate resource savings and free up resources to treat more patients, for example.

For patients, CAM2038 represents an opportunity to stop having daily (usually supervised) opioid maintenance treatment. This has potential to remove the psychological impact, stigma and disruption of visiting addiction clinics on a regular basis, and also would remove the daily reminder to patients of their condition and risk of returning to use illicit opioids

For wider society, sustained treatment retention and reduced levels of 'on-top' illicit opioid use have a proven impact on the level of crime committed. Furthermore, successful management of opioid dependence will reduce patients' future morbidity and their burden on the public sector including healthcare.

Safety

Safety profile is detailed in the CHMP assessment (published 21 September 2018).

Total number of patients in Norway the health technology is applicable to

The licensed indication for CAM2038 does not limit usage to any one subpopulation of patients with opioid dependence.

Consequences for resource use in the public health service

The CAM2038 product would result in an increase to medicine acquisition costs, but this would be offset by savings in supervision costs (which would otherwise be spent when supervising the dispensation and administration of Suboxone®).

Need for revision of existing national guidelines or preparation of new guidelines

National guidelines for opioid dependence treatment are currently under revision and Camurus will ensure that appropriate clinical evidence is submitted to the guideline development group.

15. Please provide references to documentation of the health technology's effect and safety (i.e. previous technology assessments). (Up to 10 key references can be provided, please do not send attachments in this step of the process):

Albayaty M, Linden M, Olsson H, Johnsson M, Strandgården K, Tiberg F. Pharmacokinetic Evaluation of Once-Weekly and Once-Monthly Buprenorphine Subcutaneous Injection Depots (CAM2038) Versus Intravenous and Sublingual Buprenorphine in Healthy Volunteers Under Naltrexone Blockade: An Open-Label Phase 1 Study. *Adv Ther*. 2017 Feb;34(2):560-575. doi: 10.1007/s12325-016-0472-9. Epub 2017 Jan 9. PubMed PMID: 28070862.

Haasen C, Linden M, Tiberg F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a buprenorphine subcutaneous depot formulation (CAM2038) for once-weekly dosing in patients with opioid use disorder. *J Subst Abuse Treat*. 2017 Jul;78:22-29. doi: 10.1016/j.jsat.2017.04.008. Epub 2017 Apr 14. PubMed PMID: 28554599. Walsh 2017

Lofwall MR, Walsh SL, Nunes EV, Bailey GL, Sigmon SC, Kampman KM, Frost M, Tiberg F, Linden M, Sheldon B, Oosman S, Peterson S, Chen M, Kim S. Weekly and Monthly Subcutaneous Buprenorphine Depot Formulations vs Daily Sublingual Buprenorphine With Naloxone for Treatment of Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018 Jun 1;178(6):764-773. doi: 10.1001/jamainternmed.2018.1052. PubMed PMID: 29799968.

Strang J, Dunlop A, Frost M, Lintzeris N, Nunes E, Bailey G, Billeskov Jansen J, Chemnitz Frey L, Weber B, Kim S, Tiberg F. Poster presentation. SSA (Society for the Study of Addiction): November 9-10, Newcastle, UK

Walsh SL, Comer SD, Lofwall MR, Vince B, Levy-Cooperman N, Kelsh D, Coe MA, Jones JD, Nuzzo PA, Tiberg F, Sheldon B, Kim S. Effect of Buprenorphine Weekly Depot (CAM2038) and Hydromorphone Blockade in Individuals With Opioid Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2017 Sep 1;74(9):894-902. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.1874. PubMed PMID: 28655025; PubMed Central PMCID: PMC5710238

16. Please provide the name of the marketing authorization holder/manufacturer/supplier of the health technology (if applicable/available):

Camurus AB

17. Marketing Authorization Status (MA) or CE-marking: When is MA or CE- marking expected? If possible, provide the time of planned marketing:

EMA Marketing Authorisation has been applied for.

CHMP positive opinion granted 21/09/2018

Marketing Authorisation expected late November 2018

Product launch is expected in Q1 2019

18. Additional relevant information (up to 300 words.)

N/A

19. Interests and potential conflicts of interests

Please describe the proposer's relationships or activities that may affect, be influenced by, or be perceived by others to be important for further management of the health technology that is proposed assessed. (E.g. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or has had assignments in connection with the technology or to other actors with interest in the technology)

Camurus AB is the marketing authorization holder of the CAM2308 depot buprenorphine product.



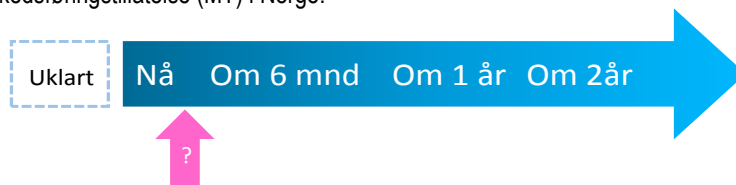


# Buprenorfin depotinjeksjon som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet

Type metode: Legemiddel  
Område: Rehabilitering og rehabilitering; Psykisk helse  
Virkestoffnavn: Buprenorfin  
Handelsnavn:  
ATC-kode: N07BC01  
MT søker/innehaver: Camurus AB  
Finansieringsordning: Spesialisthelsetjenesten; Folketrygden; Kommunehelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men har fått positiv opinion av CHMP (sept. 2018) og forventes å få MT innen kort tid av det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA)(1). Metoden er registrert søkt hos US Food and Drug Administration (FDA) (2).

## Beskrivelse av den nye metoden

Buprenorfin er en partiell opioidagonist med agonistisk effekt på  $\mu$ -reseptorer og svak antagonistisk effekt på  $\kappa$ - og  $\delta$ -reseptorer. Virkestoffet brukes i dag både i smertebehandling og som substitusjonsbehandling ved opioidavhengighet (3). Godkjente formuleringer i Norge i dag og som brukes i LAR er depotplaster, sublingvaltabletter og resoritabletter. Den nye metoden omfatter en depotinjeksjon administreres subkutan én gang ukentlig eller månedlig.

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Opioidavhengighet er en samling av symptomer der følgene av rusmiddelbruk påvirker personen på en slik måte at det forstyrrer livsførselen på en uensiktsmessig og ofte skadelig måte. Jevn tilførsel av opioider fører blant annet til toleranseøkning og abstinensreaksjoner, samt endring i hjernens motivasjonsbaner, stressregulering og en svekkelse av overordnet styring (4). I følge SERAFs statusrapport var det 7622 pasienter i LAR ved utgangen av 2017. Antallet har økt jevnt frem til 2012, men med noe lavere og ujevn økning de senere år. Det er nesten ingen som venter på LAR, og antall utskrivninger og opptak til behandling er ganske stabilt rundt 700 per år. (5).

## Dagens behandling

Helsedirektoratets nasjonale retningslinjer for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet anbefaler buprenorfin som førstevalg i substitusjonsbehandlingen, fortrinnsvis i kombinasjon med nalokson. Vanligvis er dette resoritabletter (sublingvaltabletter) som legges under tungen. Metadon miksturer er et annet alternativ ved substitusjonsbehandling. Pasientens ønske bør vektlegges ved valg av legemiddelbehandling (4).

## Status for dokumentasjon

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen identifisert.

### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- To pågående relevante systematiske oversikter er identifisert (6, 7).

### Metodevarsler

- Det foreligger to internasjonale metodevarsel (8, 9).

## Klinisk forskning

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

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                   | Intervensjon                                                                        | Kontrollgruppe                                                                           | Utfallsmål                                                                                                                                              | Studienavn og nummer* (fase)             | Tidsperspektiv resultater                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Opioidavhengige voksne pasienter (N=429)                                                                              | Sublingvaltabletter buprenorfin + placebo subkutan injeksjoner                      | CAM2038 subkutan injeksjoner + placebo sublingvaltabletter                               | Primærutfall: Andel negative urinprøver og selvrapportering av illegal bruk.                                                                            | <a href="#">NCT02651584</a><br>Fase III  | Avsluttet ( <a href="#">Resultater foreligger</a> ) |
| Pasienter i behandling med sublingval buprenorfin eller som aktivt oppsøker behandling for opioidavhengighet. (N=228) | CAM2038 subkutan depotinjeksjon en gang per uke i doseringer 8, 16, 24 eller 32 mg. | CAM2038 subkutan depotinjeksjon en gang per måned i doseringer 64, 96, 128 eller 160 mg. | Sikkerhetsmål: bivirkningshendelser, laboratorietester, EKG, vitalparametre, fysisk undersøkelse, undersøkelse av stikkstedet, samtidig legemiddelbruk. | <a href="#">NCT02672111</a><br>Fase III. | Avsluttet                                           |

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

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                |
|----------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny formulering |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |                |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |

### Hovedkilder til informasjon

1. Buvidal. European Medicines Agency (EMA). Hentet 23. Okt 2018, fra <https://www.ema.europa.eu/medicine/summary-opinion/buvidal>
2. Buvidal · Opioid dependence - once-weekly or once-monthly SC depot injection formulation. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 23. Okt 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/buprenorphine/>
3. Buprenorfin. Legemiddelhandboken. <http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/54690?expand=1>
4. Nasjonal retningslinje for legemiddelassistert rehabilitering ved opioidavhengighet. Helsedirektoratet. <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/100/IS-1701-Legemiddelassistert-rehabilitering-ved-opioidavhengighet.pdf>
5. Statusrapport 2017 LAR. Senter for rus- og avhengighetsforskning, SERAF Nasjonal kompetansetjeneste for tverrfaglig spesialisert rusbehandling (TSB). <http://www.med.uio.no/klinmed/forskning/sentre/seraf/publikasjoner/rapporter/2018/seraf-rapport-nr-3-2018-statusrapport-2017.pdf>
6. Ollendorf D, et al. (30. juli 2018). *Extended-release opioid agonists and antagonist medications for addiction treatment (MAT) in patients with opioid use disorder: effectiveness and value*. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews. Hentet 16. oktober 2018, fra [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42018103836](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018103836)
7. Maglione M, et al. (12. april 2017). *Effects of medication assisted treatment (MAT) for opioid use disorder on functional outcomes*. York, UK: PROSPERO international prospective register of systematic reviews. Hentet 16. oktober 2018, fra [http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?ID=CRD42017058608](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42017058608)
8. *CAM2038 for opioid dependence*. (2016). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
9. *Orientering om nyt lægemiddel: Buprenorphine: Horizon Scanning*. (30. januar 2018). København: Amgros.

Dato for første publisering 12.11.2018  
Siste oppdatering 12.11.2018

## Saksnummer 178-18. Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2018\_114 Larotrectinib (Vitrakvi) til behandling av NTRK fusjons-gen positiv kreft (forslag)**

#### **Kort om metoden fra forslag:**

- Nytt virkestoff; selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge og EU men er under vurdering hos EMA. Produsenten opplyser at metoden er godkjent for fremskyndet saksbehandlingsforløp (accelerated assessment) i EMA. MT forventes ila mai/juni 2019.
- Nytt behandlingsprinsipp basert på histologisk og diagnostisk indikasjon, som ikke er begrenset til bestemt krefttype.
- Den søkte indikasjon har følgende ordlyd: Vitrakvi er indisert til behandling av voksne og barn med lokalavansert eller metastaserende solid tumor (med unntak av svulster i CNS) med nevrotrofisk tyrosin reseptor kinase (NTRK) gen fusjon, som tidligere er behandlet med tilgjengelige behandlinger, eller når tilgjengelige behandlinger ikke finnes.
- Studien [NAVIGATE](#) har en pasientpopulasjon bestående av barn fra 4 mnd. til voksne på 76 år, med 17 ulike TRK fusjon-positiv krefttyper.
- Ønsker en vurdering av hvorvidt Vitrakvi representerer et kostnadseffektivt alternativ til behandling av NTRK fusjons-gen positiv kreft.
- Metoden vil utfordre konvensjonell metodikk som brukes i dagens metodevurdering, da metoden (om godkjennes) vil bli brukt på tvers av pasientpopulasjoner og indikasjoner. Det ønskes en drøfting av metodiske utfordringer og hvordan disse kan belyses og løses på en hensiktsmessig måte.
- En forutsetning for denne behandling er høy pålitelighet (sensitivitet og spesifisitet) til den diagnostiske testmetoden. Produsenten nevner to aktuelle metoder for testing av NTRK fusjoner: next-generation sequencing (NGS) og immunhistokjemi (IHC).
- Aktuell pasientgrunnlag i Norge er ukjent, produsenten antar lav forekomst.
- Innføring av metoden vil stille krav både til revisjon av eksisterende nasjonale retningslinjer samt utarbeidelse av nye.

#### **Innspill fra Statens legemiddelverk:**

- Forslaget foreligger på et svært tidlig tidspunkt i MT-prosessen.
- Legemiddelverket kan ikke se at det er hensyn som skulle tilsi at dette legemiddelet bestilles tidligere i prosessen enn vanlig via metodevarsel, og har derfor ikke utarbeidet en egnethetsvurdering.
- Legemiddelverket anbefaler at evt. bestilling vurderes på bakgrunn av metodevarselet som vil utarbeides om få måneder.

## Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg

### Helse Vest RHF:

#### **Innspill fra fagmiljø:**

Har ikke funnet noen hos oss som har spesiell innsikt i dette behandlingsprinsippet for pasienter med påvist Neurothrophic trophomysine kinase gene fusion. Det er en sjelden genetisk variant og dette perorale preparatet (larotrectinib) ser ut til å kunne gi interessante og langvarige responser hos pasienter som har sviktet på annen behandling, både barn og voksne, bl.a. ved sarkomer og hjernesvulster. For pasienter der denne mutasjonen finnes i tumor (som ledd i presisjonsmedisinske fremstøt) kan dette være et preparat som det er grunn til å ha som en behandlingsopsjon.

#### **Samlet vurdering/prioritering:**

Kan prioriteres for hurtig metodevurdering.

### Helse Nord RHF:

#### **Innspill fra fagmiljø:**

Ingen faglige innspill.

### Helse Sør-Øst RHF:

#### **Innspill fra fagmiljø:**

Ingen faglige innspill

### Helse Midt Norge RHF:

#### **Innspill fra fagmiljø:**

Prinsipielt litt krevende problemstilling som kommer til å bli stadig hyppigere. Altså persontilpasset behandling basert på biomarkører på tvers av cancerdiagnose-og kun fase 2 studie som kunnskapsgrunnlag, men med høy rapportert responsrate. Det er av interesse å få belyst problemstillingen- både for medikamentet i seg selv, men også på prinsipielt grunnlag. I dette tilfellet er EMA-godkjenningen etter at standard behandling er forsøkt, slik at komparator må være «best supportive care».

#### **Samlet vurdering/prioritering:**

Prøvestein/sak for hvordan Nye Metoder prinsipielt skal behandle slike saker?

### **Innspill fra Helsedirektoratet:**

#### **Retningslinjesekretariatet:**

Vitrakvi (larotrectinib) retter seg mot NTRK fusjonsgenpositiv kreft. De som skal ha legemiddelet må altså plukkes ut med en test. Dette er vel et eksempel på "companion diagnostics" – og testen må også vurderes. Foreslåtte testmetoder er sekvensering eller antistofftesting for protein. Viktig å vite hvor mange pasienter som må testes for å finne de aktuelle pasientene som kan benytte legemiddelet, og hva det koster, og dette må med i metodevurderingen. Så her bør Legemiddelverket og FHI samarbeide om metodevurderingen.

**Finansieringsdivisjonen:** Nytt legemiddel hvor finansieringsansvaret vil plasseres hos RHF-ene

# 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):

Bayer AS

Navn på kontaktperson:

Vebjørn Enger Karlsen

Telefonnummer:

+47 98 85 08 62

E-postadresse:

vebjoernenger.karlsen@bayer.com

Dato og sted:

"Klikk her og skriv"

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Vittrakvi (larotrectinib) i NTRK fusjonsgen positiv kreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

De nevrotropiske tyrosinkinase-reseptorene, TRKA, TRKB og TRKC, er single-pass transmembrane proteiner som fungerer som høyaffinitetsreseptorer for nevrotropiner, en familie av proteiner som regulerer mange aspekter av nevronal utvikling og funksjon. TRKA, TRKB og TRKC reseptorer er kodet av NTRK1, NTRK2 og NTRK3 gener [...] (Kummar og Lassen, 2018).

Fusjionsgener som inkluderer en av tre nevrotropiske tropomyosin reseptor kinaser (NTRK) er tilstede i en rekke krefttyper, og pre-klinisk forskning støtter TRK fusjonsproteiner sin rolle som primære drivere av onkogenese, tumor vekst og metastasering (Chen, Y. & Tseng, SH., 2014).

Vitrakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumortype (Drillon et al, 2018).

Testing for NTRK fusjoner kan gjøres med next-generation sequencing (NGS) og immunhistokjemi (IHC). Noter at det forekommer falske positive ved bruk av IHC, og IHC bør bekreftes med NGS panel som inneholder NTRK fusjoner.

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?)

Vitrakvi (larotrectinib) retter seg mot NTRK fusjonsgenpositiv kreft, som det i dag ikke finnes noen rettet behandling for. Bayer har søkt EMA markedsføringstillatelse og har fått godkjent EMA accelerated assessment på følgende indikasjon:

*"Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumours (excluding primary central nervous system (CNS) tumours) with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion after prior standard therapy or as initial therapy when there is no adequate treatment option"*

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

"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

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 ☐

Vitakvi (larotrectinib) er et legemiddel for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft

7. Finansieringsansvar Ja      Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Vitakvi (larotrectinib) er et legemiddel for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft

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

☐ ☒

Metoden er omtalt av ESMO i deres publikasjon om ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT) (Mateo et al, 2018):

"Targets are designated 'tier I-C' if clinical trials in multiple tumour types, or basket clinical trials, have demonstrated a clinically meaningful benefit for the target–drug pair with similar magnitude of benefit across the different tumour types. In this scenario, the clinical value of a target–drug match can be accepted across cancers that harbour the target abnormality. An example is larotrectinib, an inhibitor of the neurotrophic receptor tyrosine kinase (a.k.a. tropomyosine receptor kinase, TRK) family showed substantial antitumour activity in cancers of diverse histological tumour type sharing activating fusions in TRK genes"

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?))

Dette dreier seg om medikamentell kreftbehandling.

*"Vitrakvi is indicated for the treatment of adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumours (excluding primary central nervous system (CNS) tumours) with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion after prior standard therapy or as initial therapy when there is no adequate treatment option"*

Da 55 pasienter med alder fra 4 måneder til 76 år, og med 17 ulike krefttyper ble inkludert i studien og behandlet med larotrectinib, ble overall response rate 75% (Drillon et al, 2018). Krefttypene inkluderte tyroidea, lunge, tarm, melanom, GIST, infantilt fibrosarkom, spyttkjertel, andre mykvevssarkomer, m.m.

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

|                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/>            |
| Etiske                       | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske                    | <input type="checkbox"/>            |



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.

Problemstilling: "Er Vitrakvi (larotrectinib) kostnadseffektiv for behandling av NTRK fusjonsgen positiv kreft?"

P: adult and paediatric patients with locally advanced or metastatic solid tumours (excluding primary central nervous system (CNS) tumours) with a Neurotrophic Tyrosine Receptor Kinase (NTRK) gene fusion after prior standard therapy or as initial therapy when there is no adequate treatment option

I: Vitrakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumortype (Drillon et al, 2018).

Testing for NTRK fusjoner kan gjøres med next-generation sequencing (NGS) og immunhistokjemi (IHC). Noter at det forekommer falske positive ved bruk av IHC, og IHC bør bekreftes med NGS panel som inneholder NTRK fusjoner.

Doseringen brukt i studien er 100mgx2 daglig, kontinuerlig. For pasienter med BSA under 1m<sup>2</sup> benyttes 100mg/m<sup>2</sup> (Drillon et al, 2018). Vitrakvi (larotrectinib) gis som kapsel.

C: det er i dag ingen rettet behandling for NTRK fusjonsgen positiv kreft

O: ORR, median TTR, median DOR (ikke nådd), median PFS (ikke nådd), AE

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

Fusjionsgener som inkluderer en av tre neurotropiske tropomyosin reseptor kinaser (NTRK) er tilstede i en rekke kreftformer og TRK fusjonsproteiner er en primær driver av onkogenese, tumor vekst og metastasering. Vitrakvi (larotrectinib) er en selektiv TRK fusjonsprotein inhibitor med markert og varig antitumor aktivitet i pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft, uavhengig av pasientens alder og tumor type.

Metoden bør vurderes for kostnadseffektivitet og budsjettpåvirkning som grunnlag for en beslutning om man skal tilby norske pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft tilgang til denne behandlingen.

I tillegg er det viktig at utfordringene med metodevurderinger av metoder for histologiagnostiske indikasjoner, basert på basket trials, blir belyst og løst på en hensiktsmessig måte.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlighetsgraden (i APT) vil variere med histologitypen kreften manifesterer seg i. SLV og Bayer vil måtte samarbeide om fastsettelse av alvorlighetsgrad for denne indikasjonen, om ikke også om en generell metode for slik fastsettelse. Gitt at flere av krefttypene som inneholder NTRK fusjionsgener forekommer primært hos unge barn eller svært syke voksne/eldre, antar Bayer høy alvorlighet.

## Forventet effekt

Effektestimatene er hentet fra Drillon et al (2018).

ORR (central assessment, N=55): 75%

partial response: 62%

complete response: 13%

stable disease: 13%

progressive disease: 9%

median TTR: 1,8 months

median DOR: not reached at median follow-up duration of 8,3 months

median PFS: not reached at median follow-up duration of 9,9 months

## Sikkerhet

Teksten er hentet fra Drillon et al (2018):

Clinically significant adverse events were uncommon, with the majority (964 of 1038 events [93%]) of all the adverse events being of grade 1 or 2. Few adverse events of grade 3 or 4, regardless of attribution, were observed. The most common were anemia (in 11% of the patients), an increase in the alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase level (in 7%), weight increase (in 7%), and a decrease in the neutrophil count (in 7%). No grade 4 or 5 events were considered by the investigators to be related to treatment, and no treatment-related grade 3 adverse events occurred in more than 5% of the patients.

## Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Forekomsten av NTRK fusjonsgen positiv kreft i Norge er ikke kjent. Bayer er i ferd med å hente frem estimer basert på danske registerdata og forekomst av NTRK fusjonsgener blant ulike krefttyper.

Foreløpige beregninger, basert på uttrekk fra Kreftregisteret og Bayers antagelser, tyder på en teoretisk pasientpopulasjon på 91 pasienter med NTRK fusjonsgen positiv kreft. På grunn av nødvendigheten av genetisk testing og lav frekvens av NTRK fusjonsgener er det ikke trolig at mer enn halvparten av disse vil bli identifisert.

Estimatene må diskuteres med SLV, men forekomsten antas å være lav.

## Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Se over. Bayer forventer at budsjettpåvirkningen av å innføre Vitrekvi (larotrectinib) vil være lav.

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

Innføringen av presisjonsmedisin vil stille krav både til revisjon av eksisterende nasjonale retningslinjer samt utarbeidelse av nye.

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.)

Chen, Y. & Tseng, SH., 2014: Targeting tropomyosin-receptor kinase fused gene in cancer  
Drillon et al, 2018: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children  
Kummar, S. og Lassen, U., 2018: TRK Inhibition: A New Tumor-Agnostic Treatment Strategy  
Laetsch et al, 2018: Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study  
Mateo et al, 2018: A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

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

Bayer AG, Loxo Oncology

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

EMA MT forventes i mai/juni 2019. Accelerated assessment er innvilget.

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.)

Bayer AG markedsfører Vitrakvi (larotrectinib).

## Saksnummer 179-18. Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2018\_115 Lomitapid (Lojuxta) til behandling av voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolestrolemi (HoFH) (Forslag)**

#### **Kort om metoden fra forslag:**

- Nytt virkestoff; selektiv hemmer av mikrosomalt transportprotein (MTP). Hemming av MTP reduserer lipoproteindannelsen og de sirkulerende konsentrasjoner av lipoprotein-transporterte lipider, inkludert kolesterol og triglyserider.
- Lojuxta er indisert som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-aferease hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolestrolemi (HoFH). Genetisk bekreftelse av HoFH bør innhentes når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolestrolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreoidisme) må utelukkes.
- Metoden har MT i Norge. Se [SPC Lojuxta](#).
- Dagens behandling består av lipidsenkende midler som statiner (blå), ezetimib (blå), gallesyrebindere (RHF), PCSK9 hemmer (RHF, individuell refusjon) og LDL-aferease. Produsenten skriver at dagens standardbehandling har begrenset effekt hos denne pasientgruppen (50% når ikke behandlingsmål). Med Lojuxta som supplerende behandling vil man kunne oppnå anbefalt behandlingsmål, og dermed redusere behovet for PCSK9-hemmer og LDL-aferease.
- Ønsker en vurdering på hvorvidt Lojuxta representerer et kostnadseffektivt alternativ til behandling av HoFH.
- I følge produsenten er det diagnostisert 11 HoFH pasienter i Norge.

#### **Innspillskjema fra fagmiljøet i OUS (Hele innspillskjemaet er vedlagt):**

- Metoden er aktuell for de ytterst få homozygote FH pasienter uten tilstrekkelig LDL reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Per i dag dreier det seg om opptil 6 nye brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet ytterligere begrenses. Metoden er altså aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe.

#### **Notat fra Legemiddelverket (Hele notatet er vedlagt):**

- Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra kliniker ved Lipidklinikken (OUS om at det er 12 pasienter med HoFH i Norge (per juli 2018), og at 4 (muligens 5) av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med lomitapide.
- Hittil har Folketrygden finansiert bruken av Lojuxta gjennom individuell stønad. Finansieringsansvaret overføres til RHF-ene i 2019.
- I 2017 ble det registrert en pasient som fikk Lojuxta finansiert via individuell stønad
- Forslaget er relevant for metodevurdering, men bør muligens ses i sammenheng med de resterende legemidlene som overføres til RHF-ene i 2019 mht. bestilling av metodevurdering.

**Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill.

**Innspill fra Helsedirektoratet:**

**Retningslinjesekretariatet:** Helsedirektoratets vurdering p.t at det ikke er noen som vil påvirkes.

**Finansieringsdivisjonen:**

Lojuxta har finansieringsansvar i blåreseptordningen, men HOD har besluttet at individuell stønad ikke innvilges inntil metodevurdering er gjennomført. Den har svært begrenset indikasjonsområde, er orphan drug og skal overføres til RHF 1.2.2019.

# Proposal for assessment of new health technologies

---

## Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.  
The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒
- Proposer has filled out point 19 below «Interests and, if any, conflicts of interest» (tick): ☒
- This form serves the purpose to submit proposals for health technology assessment (HTA) at the national level in Nye Metoder - the national system for managed introduction of new health technologies within the specialist health service in Norway. The form does not apply to proposals for research projects. A health technology assessment is a type of evidence review, and for this to be possible, documentation is required, e.g. from completed clinical trials. Lack of documentation may be one of the reasons why the Commissioning Forum (Bestillerforum RHF) does not assign a health technology assessment.
- If the proposal concerns a medical device, the proposer is familiar with the document «[Guidance criteria for management of medical devices in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway](#)» (link) (tick): ☐

## Contact information:

**Name of the proposer** (organization / institution / company / manufacturer):

AMRYT PHARMACEUTICALS DAC

**Name of proposal contact:**

Jordi Casals

Representative in Norway - Karolina Fetingyte

**Telephone number:**

Jordi Casals +35315180200

Karolina Fetingyte +4550176214

**E-mail address:**

[jordi.casals@amrytpharma.com](mailto:jordi.casals@amrytpharma.com)

[k.fetingyte@grynumberhealth.com](mailto:k.fetingyte@grynumberhealth.com) (direct communication)

**Date and locality:**

Dublin, 12/10/2018

1. Proposer's title on the proposal: \*

\*This may be changed during the course of the process"

Lojuxta (lomitapide) for adult patients with homozygous familial hypercholesterolemia (HoFH)

2. Brief description of the health technology proposed to be considered:

An oral lipid lowering capsule that is indicated as an adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering medicinal products with or without low density lipoprotein (LDL) apheresis in adult patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH).

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

Current standard of care includes lifestyle management, lipid lowering agents including statins, ezetimibe, bile acid sequestrants, PCSK9 inhibitors and lipoprotein apheresis (LA), a procedure similar to dialysis. However even with these lipid lowering agents and weekly apheresis, few patients achieve the European Atherosclerosis Society (EAS) recommended target levels and as a result cardiovascular (CV) disease continues to progress. The life expectancy of a patient with HoFH is still significantly reduced versus the normal population with a mean age of survival of 45 - 48 years (calculated from an HoFH model), the survival deficit is a mean 33 - 36 years. Lojuxta is indicated as an adjunctive therapy in adult patients with HoFH. On achievement of EAS LDL-C targets with lomitapide, the treating physician may consider a reduction or removal of PCSK9 inhibitors and / or apheresis.

4. This proposal concerns:

Yes No

A brand new and innovative health technology

☒ ☐

A new application, or a new indication for an established method

☐ ☒

A comparison between several methods

☐ ☒

A technology that is already in use

☒ ☐

If yes – technology used in clinical practice

☒ ☐

If yes – technology used in research/clinical trials

☐ ☒

A re-evaluation of technology used in clinical practice

☐ ☒

The technology is relevant for disinvestment

☐ ☒

Not applicable (NA)

5. This health technology involves (Multiple ticks are possible)

Pharmaceutical ☒

Medical device/IVD medical device that is CE-marked\* ☐

NA

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked ☐

Procedure ☐

Screening ☐

Highly specialized services / national offers ☐

Organization of the health services ☐

Other (describe) ☐

NA



6. Application of the technology:

|                            |                                     |
|----------------------------|-------------------------------------|
| Prevention                 | <input type="checkbox"/>            |
| Assessment and diagnostics | <input type="checkbox"/>            |
| Treatment                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitation             | <input type="checkbox"/>            |
| Specialist health care     | <input type="checkbox"/>            |
| Primary health care        | <input type="checkbox"/>            |

Lojuxta is indicated as an adjunct to a low-fat diet and other lipid-lowering medicinal products with or without low density lipoprotein apheresis (LA) in adult patients with homozygous familial hypercholesterolaemia (HoFH).

7. Responsibility for funding Yes No

|                                                                                          |                                     |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Is the specialized health service responsible for financing the technology today?        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| May the specialized health service become responsible for funding the health technology? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

There are 11 known HoFH patients in Norway. There are unlikely to be many more. One patient is currently on treatment with Lojuxta in Norway, financed according to an individual application to HELFO. Clinicians consider 3-4 more patients to be potential candidates for treatment with Lojuxta.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health? Yes No

☐ ☒

Oslo University Hospital (OUS) has guidelines: "Veileder for utredning og behandling av familiær hyperkolesterolemi (FH) i primærhelsetjenesten». These guidelines are primarily for heterozygous familial hypercholesterolaemia (HeFH).

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)? Yes No

☐ ☒

NA

10. Which discipline(s) does the health technology apply to, and which patients are affected? (Could the health technology also affect other groups (e.g. health personnel or relatives)?)

Diagnosis of Homozygous FH is established at OUS Lipidklinikken. Treatment guidelines set by OUS and EAS are followed in regional lipiklinikken.

Physicians involved in homozygous FH management: lipidologists, endocrinologists, internal medicine, cardiologists, nephrologists, dieticians etc.

There are 11 homozygous FH patients diagnosed in Norway.

The technology does not affect other groups.

11. Which aspects are relevant to the assessment? (Multiple ticks are possible)

- |                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Clinical efficacy           | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Safety/adverse effects      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Costs/resource use          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Cost-effectiveness          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organizational consequences | <input type="checkbox"/>            |
| Ethical                     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Legal                       | <input type="checkbox"/>            |

12. Please suggest the main scope/objective for the health technology assessment, as well as secondary scopes/objectives (in compliance with question 10). For those familiar with "PICO" (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) – please include tentative suggestions for PICO.

Patients: 11 patients with homozygous familial hypercholesterolemia

Intervention: Lojuxta (lomitapide) Capsules

Comparison: Lojuxta was approved with a single open label study. Despite the lack of head to head data, lipoprotein apheresis is the most relevant economic comparator.

Outcome: Achievement of EAS recommended LDL-C targets, reduction in apheresis, prevention of Cardiovascular Events.

13. Please give a brief explanation of why it is important that the health technology assessment proposed should be conducted.

Due to the underlying genetic mutations in HoFH patients, current medications have lower levels of effectiveness in HoFH than in HeFH or a normal dyslipidaemic patient population. In about 50% of HoFH patients, these therapies will be ineffective in enabling HoFH patients achieve EAS recommended LDL-C target levels. As a result, these patients are at high risk of cardiovascular disease and premature death, as documented in the publication by Graesdal et al. In Norway there are a total of 3-4 patients who are not adequately treated despite current standard of care and treating physicians wish to prescribe lomitapide but are not able to because of the current reimbursement rules.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed with regard to the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

HoFH is a very rare, severe, inherited form of hypercholesterolaemia that begins in utero and causes premature atherosclerosis, progressive cardiovascular disease and premature death.

Expected effect

The aim of treatment is to lower LDL-C levels towards levels seen in normal individuals, to slow or prevent the progression of cardiovascular disease in this high-risk patient population and to reduce or eliminate the burden of apheresis on patients.

Safety

Lomitapide can cause elevations in alanine aminotransferase [ALT] and aspartate aminotransferase [AST] and hepatic steatosis. The long term consequences of hepatic steatosis associated with Lojuxta treatment are unknown. The most common adverse reactions are gastrointestinal effects such as diarrhoea, nausea, dyspepsia and vomiting.

Total number of patients in Norway the health technology is applicable to

5 eligible patients according to Lipidklinikken at OUS.

Consequences for resource use in the public health service

Use of lomitapide will likely reduce the resources needed for costly and time intensive lipoprotein apheresis with each procedure taking 3-4 hours per week. Up to 80% of patients stop apheresis or reduce the frequency of the procedure following treatment with lomitapide.

Need for revision of existing national guidelines or preparation of new guidelines

No

15. Please provide references to documentation of the health technology's effect and safety (i.e. previous technology assessments). (Up to 10 key references can be provided, please do not send attachments in this step of the process):

Blom D J, Aversa M R, Meagher E A, et al. (2017) Long-Term Efficacy and Safety of the Microsomal Triglyceride Transfer Protein Inhibitor Lomitapide in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Circulation* 136, 332-335

Blom et al. (2018) Target achievement and cardiovascular event rates with Lomitapide in homozygous Familial Hypercholesterolaemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2018) 13:96. <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0841-3>.

Bruckert E, Kalmykova O, Bittar R et al. (2017) Long-term outcome in 53 patients with homozygous familial hypercholesterolaemia in a single centre in France. *Atherosclerosis* 257, 130-137

Cuchel M, Blom DJ, Aversa MR et al (2013) Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. *Lancet* 381, 40-6

Cuchel et al. (2014) Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society *Eur Heart Journal* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu274

D'Erasmus L, Cefalu A B, Noto D, et al. (2017) Efficacy of Lomitapide in the Treatment of Familial Homozygous Hypercholesterolaemia: Results of a Real-World Clinical Experience in Italy. *Advances in Therapy* 34, 1200-1210

Graesdal A, Bogsrud MP, Holven KB, et al. (2012) Apheresis in homozygous familial hypercholesterolemia: the results of a follow-up of all Norwegian patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Journal of clinical lipidology*. Jul-Aug 2012;6(4):331-339.

Leipold R, Raal F, Ishak J, Hovingh K, Phillips H (2017) The effect of lomitapide on cardiovascular outcome measures in homozygous familial hypercholesterolemia; a modelling analysis. *European Journal of Preventative Cardiology*.

Stefanutti et al. (2016) Management of homozygous familial hypercholesterolaemia in real-world clinical practice: a report of seven Italian patients treated in Rome with lomitapide and lipoprotein apheresis, *J Clin Lipidol* 2016, doi: 0.1016/j.jacl.2016.02.009.

Thompson GR., Dirk J et al. (2018) Survival in homozygous familial hypercholesterolaemia is determined by the on-treatment level of serum cholesterol. *European Heart Journal*, 2018 Apr 7;39(14):1162-1168.

16. Please provide the name of the marketing authorization holder/manufacturer/supplier of the health technology (if applicable/available):

AMRYT PHARMACEUTICALS DAC

17. Marketing Authorization Status (MA) or CE-marking: When is MA or CE- marking expected? If possible, provide the time of planned marketing:

Lojuxta is EMA approved since 07/2013

18. Additional relevant information (up to 300 words.)

HoFH has an estimated prevalence of 3 per million population when genetically diagnosed or 1-1.5 per million when clinically and genetically diagnosed. The underlying genetic mutations in HoFH mean that the LDL receptor (LDL-R) pathway is either non-functional (negative, <2% activity) or is defective (2-30% activity). Statins and PCSK9 inhibitors work through up-regulating the LDL-R and hence these therapies have lower levels of effectiveness in HoFH than in other patient populations.

Lomitapide (Lojuxta) inhibits the Microsomal Triglyceride Transfer Protein, resulting in a reduction in LDL-C production in the liver and absorption from the intestine and thereby in circulating LDL-C plasma levels. Unlike other lipid lowering therapies this activity is independent of the LDL receptor.

Despite current standard of care, many patients fail to achieve the EAS recommended target levels and as a result, cardiovascular disease continues to progress (Graesdal et al).

Lojuxta is therefore considered a suitable therapy for:

- Patients with receptor negative mutations
- Patients who do not respond sufficiently to standard of care, to achieve the EAS recommended LDL-C target levels.

Based on the available data ~30% patients diagnosed with HoFH will have receptor negative mutations and about 50% of remaining HoFH patients may require additional therapy on top of standard of care including PCSK9 inhibitors.

It is well established in the scientific literature that the aim of therapy in HoFH patients is to achieve EAS recommended LDL-C targets. With newer therapies, such as lomitapide, LDL-C target levels are achievable in HoFH patients with up to 70% patients achieving a target < 2.5 mmol/L. Modelling data shows that additional LDL-C lowering by lomitapide of 38% may increase life expectancy by median 11.2 years and delay the time to first major adverse cardiovascular event by median 5.7 years (formal outcomes studies are not possible due to the rarity of HoFH).

19. Interests and potential conflicts of interests

Please describe the proposer's relationships or activities that may affect, be influenced by, or be perceived by others to be important for further management of the health technology that is proposed assessed. (E.g. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or has had assignments in connection with the technology or to other actors with interest in the technology)

|    |
|----|
| NA |
|----|

## Innspillskjema forslag/metodevarsler

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): **JA**

| 1.Hvilken metode     |                     |
|----------------------|---------------------|
| Metodens ID nummer*: | ID2018_115          |
| Metodens tittel:     | Lomitapid (Lojuxta) |

| 2. Opplysninger om den som gir innspill       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fornavn, Etternavn                            | Martin Prøven Bogsrud <sup>1,2</sup><br>Gisle Langslet <sup>1*</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass           | <sup>1</sup> Nasjonal kompetansetjeneste for familiær hyperkolesterolemi / Lipidklinikken, Avd. endokrinologi, sykkelig overvekt og forebyggende medisin, Oslo Universitetssykehus Rikshospitalet<br><sup>2</sup> Enhet for hjertegenetikk, Avd. med. gen., Oslo Universitetssykehus Ullevål.<br>*Pensjonert fra overlegestilling ved Lipidklinikken, OUS fra 1. sep. 2018, men deltar fortsatt aktivt i forskning og undervisning/kompetansespredning |
| Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon) | <a href="mailto:mabogs@ous-hf.no">mabogs@ous-hf.no</a> , 22 11 89 91, 95 94 81 94 (privat mobil)<br><a href="mailto:glangsle@ous-hf.no">glangsle@ous-hf.no</a> 90 14 42 84 (privat mobil)                                                                                                                                                                                                                                                              |

| 3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?                                                                                                                                                                                                  | <u>Ja</u> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Hvis metoden er i bruk: <b>JA</b><br>Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: <b>2016</b><br>Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk: <b>Metoden har kun vært brukt til en og samme pasient i Norge fra 2016 og brukes fortsatt av denne pasienten.</b> |           |

### 3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?

I så fall beskriv kortfattet:

-Den svært sjeldne, og alvorlige tilstanden homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH) skyldes en dobbel genfeil (arvet fra både mor og far) som fører til opphevet eller sterkt nedsatt funksjon av LDL-reseptor på levercellene. LDL-reseptor fjerner LDL-kolesterol fra blodet. Pasientene har typisk ca. 4 ganger så høyt kolesterolnivå som normalt og ubehandlet fører dette til hjerte- og karsykdom og ev. død før 20-års alder. 12 personer er diagnostisert med HoFH i Norge i dag.

Statiner og ezetimibe er alltid grunnbehandling, men er aldri tilstrekkelig til å senke kolesterolet til akseptabelt nivå. Tilleggsbehandling med PCSK9-hemmer (evolokumab) er et alternativ for en undergruppe pasienter som har noe LDL-reseptor restaktivitet.

-Aferesebehandling (LDL fjernes i filter ved dialyselignende teknikk) ved sykehus er standard behandlingsvalg for pasienter hvor PCSK9 hemmer ikke har effekt, eller ikke har tilstrekkelig effekt.

-Lomitapide vil være aktuell som tilleggsbehandling eller alternativ behandling til aferese.

### 4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?

I så fall beskriv kortfattet:

Ja, for de ytterst få homozygote FH pasienter uten tilstrekkelig LDL-reseptor restfunksjon til å ha effekt av PCSK9-hemmer. Per i dag dreier det seg om opptil nye 6 brukere. Ved å innskrenke kriteriene kan antallet ytterligere begrenses.

Metoden er altså aktuell som en siste-alternativ behandling for en svært begrenset pasientgruppe.

### 4. Øvrige kommentarer

Pga. taushetsplikt er det vanskelig å gi utfyllende kommentarer her med så få pasienter. U.t. gir gjerne supplerende detaljinformasjon, men det må da i så fall innhentes samtykke fra pasienter og/eller unntas fra offentlig publisering. Det er innhentet samtykke til å dele informasjon om den ene pasient som bruker lomitapide per i dag.

### 5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres 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: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet:

MPB: Har deltatt på et seminar om homozygot FH i Sverige i 2016. Dette seminaret ble arrangert av svensk fagmiljø, men møtet var sponset av Aegerion som på den tiden markedsførte lomitapide i Europa.

GL: Har holdt foredrag og deltatt på seminar om HoFH i Sverige i 2016, arrangert av Aegerion. Har holdt foredrag og deltatt på seminar om HoFH i Sverige i 2018, arrangert av Amryt som nå markedsfører lomitapide i Norge.





Bestilling nr ID2018\_115

**Tittel på bestillingen:**

Lomitapid (Lojuxta)  
Til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi

**Bakgrunn:**

Lomitapide har MT med følgende godkjente indikasjon:

*Lojuxta er indisert som supplement til en fettfattig diett og andre lipidsenkende legemidler, med eller uten LDL-aférese hos voksne pasienter med homozygot familiær hyperkolesterolemi (HoFH).*

*Genetisk bekreftelse av HoFH bør innhentes når det er mulig. Andre former for primær hyperlipoproteinemi og sekundære årsaker til hyperkolesterolemi (f.eks. nefrotisk syndrom, hypotyreoidisme) må utelukkes.*

Familiær hyperkolesterolemi er en arvelig tilstand med autosomal dominant arvegang. Ved ubehandlet HoFH vil kolesterolverdier ofte være meget høye (15-30mmol/L), og hjertesykdom kan utvikle seg allerede i barnealderen.

Legemiddelverket har fått tilbakemelding fra kliniker ved Lipidklinikken (OUS om at det er 12 pasienter med HoFH i Norge (per juli 2018), og at 4 (muligens 5) av disse pasientene vil være aktuelle for behandling med lomitapide.

HOD besluttet i 2016 at det ikke skal ytes individuell stønad til Lojuxta.

Lojuxta er på listen over legemidlene som overføres fra folketrygden til finansiering av helseforetakene i 2019. I 2017 var det en pasient som brukte Lojuxta finansiert via individuell stønad. Legemiddelkostnaden for denne pasienten var nær [REDACTED] NOK i 2017.

**Legemiddelkostnader (inkl. mva, maks AUP)**

28 kapsler a 5,10 eller 20 mg: 246 098,80 NOK (fast pris per tablett uansett styrke).

**Finansieringsordning:**

Overføres til RHFene i 2019

**Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):**

Har MT

**Leveringstid:**

Ikke undersøkt

**Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:**

Det er relevant å gjennomføre en hurtig metodevurdering, men Legemiddelverket mener denne saken muligens bør ses i sammenheng med de resterende legemidlene som overføres til sykehusfinansiering i 2019 mht. bestilling av metodevurdering.

## Saksnummer 180-18 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2018\_109 Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug status
- Lenalidomid er en talidomidanalog med antineoplastiske, antiangiogenetiske og immunmodulerende egenskaper som virker blant annet ved å hemme celledeling av visse tumorceller og ved å redusere nydannelse av blodårer til tumorcellene
- Mulig ny indikasjonsutvidelse for lenalidomid i kombinasjon med bortezomib og deksametason er behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose
- Lenalidomid og deksametason kan inntas peroralt, mens bortezomib kan administreres i.m. eller i.v.
- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering / systematisk oversikt.
- Foreligger fire fase III studier; hvorav resultater foreligger fra en av studiene.
- Aktuell for hurtig metodevurdering.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Nord RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Sør-Øst RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Midt Norge RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Hurtig metodevurdering støttes. CVD og Rd er akseptable komparatorer. Må ses i sammenheng med sak 106/2018. Mulig å bygge på denne metodevurderingen?

(Opplysninger fra sekretariatet Bestillerforum RHF: Sak 106/2018 fra Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 24092018; ID2017\_050\_Lenalidomid (Revlimid) som kombinasjonsbehandling til voksne pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose hvor transplantasjon ikke er aktuelt).

**Samlet vurdering / prioritering:** Hurtig metodevurdering støttes. CVD og Rd er akseptable komparatorer. Må ses i sammenheng med sak 106/2018. Mulig å bygge på denne metodevurderingen?

**Innspill fra Helsedirektoratet:**

**Krefthandlingsprogrammene:**

- Påvirker nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (Sist utgitt 27092018).
- Hurtig metodevurdering støttes.

**Finansieringsdivisjonen:** Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 01052017. Ble overført fra folketrygden sammen med en rekke andre kreftlegemidler i 2017.



## Lenalidomid (Revlimid) i kombinasjon med bortezomib og deksametason til behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Lenalidomid

Handelsnavn: Revlimid

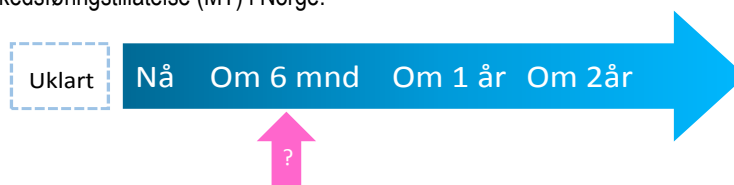
ATC-kode: L04AX04

MT søker/innehaver: Celgene Europe Ltd.(1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Lenalidomid er en talidomidanalog med antineoplastiske, antiangiogenetiske og immunmodulerende egenskaper som virker blant annet ved å hemme celledeling av visse tumorceller og ved å redusere nydannelse av blodårer til tumorcellene. Lenalidomid har flere tidligere godkjente indikasjoner, blant annet ved tidligere ubehandlet myelomatose hos pasienter hvor transplantasjon ikke er aktuelt. Se preparatomtalen for nærmere beskrivelse(2).

Mulig ny indikasjonsutvidelse for lenalidomid kombinert med bortezomib og deksametason (VRD) er behandling av pasienter med tidligere ubehandlet myelomatose. VRD er et trippelregime bestående av lenalidomid (immunsuppressivt middel) i kombinasjon med bortezomib (cytostatikum, proteasom-inhibitor) og deksametason (glukokortikoid). Lenalidomid og deksametason kan inntas peroralt, mens bortezomib kan administreres i.m. eller i.v. (2-4).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft, multipelt myelom) (MM) er en blodkreftform som skyldes ukontrollert vekst av antistoffproduserende B-celler (plasmaceller) i benmargen. Man antar at kreften (den maligne transformasjonen) oppstår i en celle som har vært gjennom modning i kimsentre i milt eller en lymfeknute. Samtidig undertrykkes produksjonen av benmargsceller som etterhvert kan føre til benmargssvikt med pancytopeni. MM er fortsatt i de aller fleste tilfeller en inkurabel sykdom. Prognosen viser stor heterogenitet. Den mediane overlevelsen er nå minst 5-7 år, men antas å være noe høyere. I 2015 ble det diagnostisert 437 nye tilfeller av myelomatose i Norge, 240 menn og 197 kvinner (5).

### Dagens behandling

Ved førstegangsbehandling tilbys MM pasienter <65-70 år høydose kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette. Flere kombinasjonsregimer kan være aktuelle som induksjonsbehandling ved HMAS, dette inkluderer VRD regimet som allerede i bruk i norsk klinisk praksis (off-label) (6).

For pasienter >65-70 år anbefaler ikke retningslinjene stamcelleterapi, men kombinasjonsregime med MPV (melfalan, prednisolon og bortezomib) eller Rd (lenalidomid og deksametason) (5).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert flere ferdige og pågående norske metodevurderinger om tidligere ubehandlet MM og/eller med lenalidomid (se Nye metoder [ID2017\\_050](#), [ID2017\\_051](#), [ID2017\\_049](#))

### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7-9).

### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

### Klinisk forskning

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

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                        | Intervensjon                     | Kontrollgruppe | Utfallsmål | Studienavn og nummer* (fase)                                        | Tidsperspektiv resultater |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|------------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Voksne, tidligere ubehandlede, nydiagnostiserte MM-pasienter uten intensjon for snarlig stamcelle-transplantasjon.<br>(N = 525)            | VRD                              | Rd             | PFS, OS    | <a href="#">NCT00644228</a><br>(10)<br><br>(SWOG S0777)<br>Fase III | Juli 2017                 |
| Voksne, tidligere ubehandlede, nydiagnostiserte MM-pasienter (18-80 år) uten intensjon for snarlig stamcelle-transplantasjon.<br>(N = 440) | VRD                              | Rd             | PFS        | <a href="#">NCT01530594</a><br><br>Fase III                         | Februar 2016              |
| Voksne, tidligere ubehandlede MM-pasienter < 65 år<br>(N = 660)                                                                            | VRD og stamcelle-transplantasjon | VRD            | PFS, OS    | <a href="#">NCT01208662</a><br><br>Fase III                         | September 2018            |
| Voksne, tidligere ubehandlede MM-pasienter < 65 år<br>(N = 700)                                                                            | VRD og stamcelle-transplantasjon | VRD            | PFS        | <a href="#">NCT01191060</a><br>(11)<br><br>(IFM 2009)<br>Fase III   | September 2018            |

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

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |

### Hovedkilder til informasjon

- 1: [Lenalidomide \(Revlimid\) for newly diagnosed multiple myeloma – first line](#). (november 2017). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.
- 2: EMA, Preparatomtale Revlimid, hentet 29.08.2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000717/WC500056018.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf)
- 3: EMA, Preparatomtale Velcade, hentet 29.08.2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000539/WC500048471.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf)
- 4: EMA, Preparatomtale Dexametason, hentet 29.08.2018 fra <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/11-8815.pdf>
- 5: Oncolex. Myelomatose 2018, hentet 29.08.2018 fra: <http://oncolex.no/Myelomatose>.
- 6: [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer](#). (14. oktober 2016). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2542). Oslo: Helsedirektoratet.
- 7: Moreau P, et al. (2017). [Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up](#). *Ann Oncol.* 28(suppl\_4), iv52-iv61.

- 8: Boyiadzis M, et al. (2016). [The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of hematologic malignancies: multiple myeloma, lymphoma, and acute leukemia](#). *J Immunother Cancer*. 4, 90.
- 9: Liu J, et al. (2017). [Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del\(17p\)](#). *Oncotarget*. 8(37), 62435–62444.
- 10: Durie BG, et al. [Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant \(SWOG S0777\): a randomised, open-label, phase 3 trial](#). *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):519-527. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31594-X. Epub 2016 Dec 23.
- 11: Attal M et al; IFM 2009 Study. [Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma](#). *N Engl J Med*. 2017 Apr 6;376(14):1311-1320. doi: 10.1056/NEJMoa1611750.
- |                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 15.10.2018 |
| Siste oppdatering           | 15.10.2018 |

## Saksnummer 181-18 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2018\_110\_Ivakaftor (Kalydeco) til behandling av barn, inkludert de under 24 måneder, og voksne med cystisk fibrose (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Metoden har hatt MT i Norge siden 2012, men er ikke tidligere metodevurdert.
- Metodevarselet gjelder for de indikasjonene som allerede har MT, samt en indikasjonsutvidelse som er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug status
- Ivakaftor har i dag følgende markedsførte indikasjoner:
  - CF hos pasienter  $\geq 2$  år som har en av følgende mutasjoner i CFTR-genet: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R.
  - CF hos pasienter  $\geq 18$  år som har en R117H-mutasjon i CFTR-genet.
- Følgende indikasjonsutvidelse er til vurdering hos EMA:
  - Ivakaftor (kun granulat) søker utvidet indikasjon for barn under 2 år, der hvor preparatet i dag har indikasjon for behandling ved mutasjoner knyttet til kanalregulering ved CFTR.
- Administreres peroralt
- Foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering / systematisk oversikt
- Foreligger flere fase III studier hvor resultater foreligger
- Foreligger et notat fra Kunnskapssenteret fra 2014 «Legemiddelet ivakaftor for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Lenke her:  
<https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivakaftor-for-cystisk-fibrose-og-ordningen-med-individuell-ref/>
- Aktuell for hurtig metodevurdering
- Kommentar fra FHI: Metoden ble drøftet i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i 2014 (Metoden har vært tilgjengelig for flere indikasjoner siden 2012). Det kan være behov for et systematisk søk etter dokumentasjon.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Nord RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Sør-Øst RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

**Samlet vurdering / prioritering:** Kartlegge hvilke vurderinger/hvilken dokumentasjon ble lagt til grunn i behandlingen i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i 2014?

Utfra dette beslutte videre arbeid.

Hvis metodevurdering – metodevurdere alle indikasjonene samlet.

**Innspill fra Helsedirektoratet:**

**Retningslinjesekretariatet:** Ingen retningslinjer påvirkes av metoden.

**Finansieringsdivisjonen:** Legemidlet finansieres ved individuell stønad på blåresept i dag, men blir overført til RHF-finansiering 01.02.2019. Bakgrunnen for metodevarslet er indikasjonsutvidelse, men siden tidligere indikasjon heller ikke er metodevurdert, anbefales hurtig metodevurdering for hele indikasjonen. Se også ID\_111 og 112





## Ivakaftor (Kalydeco) til behandling av barn, inkludert de under 24 måneder, og voksne med cystisk fibrose

Type metode: Legemiddel

Område: Luftveier

Virkestoffnavn: Ivakaftor

Handelsnavn: Kalydeco

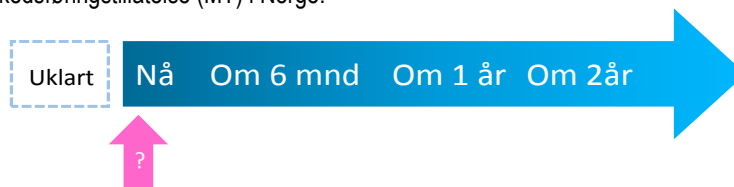
ATC-kode: R07AX02

MT søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Finansieringsansvar: Folketrygd, overføres sykehus ila 2019

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Kalydeco har hatt markedsføringstillatelse (MT) i Norge siden 2012, men er ikke tidligere metodevurdert. Dette metodevarselet gjelder for de indikasjonene som allerede har MT, samt en indikasjonsutvidelse som er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2)

### Beskrivelse av den nye metoden

Cystisk fibrose (CF) er en alvorlig kronisk sykdom med høy dødelighet i ung alder, hvor det per i dag ikke finnes kurativ behandling. Den underliggende årsaken er defekter i genene som koder for CFTR-kanal (cystisk fibrose transmembran regulator). Det er identifisert en rekke mutasjoner som fører til at det produseres defekte eller manglende CFTR kanaler som regulerer kloridtransport i epitelceller (1).

Mutasjonene kan deles inn i 6 klasser med ulike mekanismer som forstyrrer CFTR funksjonen.

Klasse III mutasjoner resulterer i defekte CFTR-kanaler på celleoverflaten, og inkluderer bla G551D og ikke-G551D mutasjoner. Klasse IV mutasjonen R117H fører til misformede kanalporer som begrenser bevegelsen av kloridioner. Ivakaftor virker ved å aktivere/forsterke CFTR-proteinets kanalregulering av kloridtransport. Økt ionetransport gjennom aktiverte CFTR-kanaler øker igjen sannsynligheten for at flere kanaler åpner seg, og dette påvirker den samlede CFTR funksjonen (1, 3).

Ivakaftor har i dag følgende markedsførte indikasjoner:

CF hos pasienter  $\geq 2$  år som har en av følgende mutasjoner i CFTR-genet: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R.

CF hos pasienter  $\geq 18$  år som har en R117H-mutasjon i CFTR-genet (4).

Følgende indikasjonsutvidelse er til vurdering hos EMA:

Ivakaftor (kun granulat) søker utvidet indikasjon for barn under 2 år, der hvor preparatet i dag har indikasjon for behandling ved mutasjoner knyttet til kanalregulering ved CFTR (2).

Dosering avhenger av alder og vekt og spenner fra 50-150 mg hver 12. time. Administreres peroralt.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cystisk fibrose (CF) er den vanligste livsbegrensende autosomalt ressesivt arvelige sykdommen blant kaukasere (5).

Sykdommen resulterer i blant annet økte nivåer av slim (mukus) i bla luftveier, og tap av lungefunksjon er den viktigste årsaken til sykdom og dødelighet hos pasientene. Andre organer som bukspyttkjertelen og tarmene rammes også (1).

Insidensen i Skandinavia er ca. 1: 5000. Antallet personer med CF i Norge er ca. 320, og over halvparten er i dag eldre enn 18 år. Median levealder er ca. 40 år og forventes å øke (4).

Prognoser og alvorlighet av CF varierer med type mutasjon. Av klasse III mutasjoner regnes G551D mutasjoner som en mer alvorlig fenotype enn ikke-G551D mutasjoner. R117H mutasjoner er på sin side knyttet til en mildere presentasjon av sykdom, og mange pasienter med denne sykdommen diagnostiseres ikke før sent i barndommen eller i voksen alder (3).

### Dagens behandling

CF er en multiorgansykdom som krever en tverrfaglig behandlingstilnærming som også skal ivareta de psykososiale aspektene ved sykdommen. Behandling er forebyggende og også rettet mot økt livskvalitet. Det finnes per i dag ikke kurativ behandling. Det finnes to markedsførte legemidler på det norske markedet som har effekt på underliggende årsak til sykdommen; Kalydeco og Orkambi (ivakaftor kombinert med lumakaftor). For nærmere beskrivelse behandling av CF, jfr veileder fra Norsk barnelegeforening (5).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har ikke identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men et aktuelt notat fra Kunnskapssenteret, 2014 (6)

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (7)

#### Metodevarsler

Det finnes minst ett relevant norsk metodevarsel (8)

#### Klinisk forskning

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

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                                              | Intervensjon                                                                                              | Kontrollgruppe | Utfallsmål                            | Studienavn og nummer* (fase)                                          | Tidsperspektiv resultater      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Barn < 24 mnd med cystisk fibrose med minimum en CFTR kanalregulerings-mutasjon (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, eller G1349D) (N=35) | Ivakaftor<br><br>(Dosering og varighet ikke nærmere spesifisert)                                          | Ingen          | Sikkerhet og farmakokinetikk          | <a href="#">NCT02725567</a><br><br>Fase 3<br>(åpen, ikke-randomisert) | Pågående frem til juni 2020    |
| Barn < 24 mnd med cystisk fibrose med med mutasjon responsiv for ivakaftor (N=75)                                                                                | Ivakaftor dosert 2 ganger daglig i 96 uker<br><br>(Dosering ikke nærmere spesifisert)                     | Ingen          | Sikkerhet                             | <a href="#">NCT03277196</a><br><br>Fase 3<br>(åpen, ikke-randomisert) | Pågående frem til juni 2021    |
| Barn 2-5 år med cystisk fibrose med minimum en CFTR kanalregulerings-mutasjon (N=35)                                                                             | Ivakaftor 50 mg (pas under 14 kg) eller Ivakaftor 75 mg (pas ≥ 14 kg) Dosert 2 ganger daglig i 24 uker    | Ingen          | Sikkerhet og farmakokinetikk          | <a href="#">NCT01705145</a><br><br>Fase 3<br>(åpen, ikke-randomisert) | Ferdig mars 2014               |
| Rollover fra NCT01705145 Barn mellom 2 og 6 år (ved inklusjon) med cystisk fibrose med minimum en CFTR kanalregulerings-mutasjon                                 | Ivakaftor 50 mg (pas under 14 kg) eller Ivakaftor 75 mg (pas ≥ 14 kg) Eller Ivakaftor 150 mg (pas ≥ 6 år) | Ingen          | Langtids sikkerhet og farmakokinetikk | <a href="#">NCT01946412</a><br><br>Fase 3<br>(åpen, ikke-randomisert) | Siste oppdatering februar 2017 |

|                                                                                                                                                                          |                                                                                                  |                                                                 |                                       |                                                                                         |                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| (N=33)                                                                                                                                                                   | Dosert 2 ganger daglig i 84 uker                                                                 |                                                                 |                                       |                                                                                         |                       |
| Barn 3-5 år med cystisk fibrose med minimum en CFTR kanalregulerings-mutasjon (G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, eller G1349D) (N=14)           | Ivakaftor<br><br>(Dosering og varighet ikke nærmere spesifisert)                                 | Placebo                                                         | Effekt og sikkerhet                   | <a href="#">NCT02742519</a><br><br>Fase 3 b (Randomisert crossover, dobbelblindet)      | Avsluttet august 2017 |
| Barn >6 år med cystisk fibrose med minimum en ikke-G551D CFTR kanalregulerings-mutasjon (G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D) (N=35)       | Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i 8 eller 16 uker<br><br>Crossover til placebo i 8 ukersgruppen | Placebo 2 ganger daglig i 8 uker<br><br>Crossover til ivakaftor | Effekt og sikkerhet                   | <a href="#">NCT01614470</a> (KONNECTION)<br><br>Fase 3 (Randomisert crossover, blindet) | Ferdig oktober 2013   |
| Rollover fra flere studier, bla <a href="#">NCT01614470</a><br>Barn >6 år og voksne med cystisk fibrose med minimum en ikke-G551D CFTR kanalregulerings-mutasjon (N=125) | Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i opptil 104 uker                                               | Observasjon, mottok ikke studiemedisin i opptil 104 uker        | Sikkerhet ved langtids-behandling     | <a href="#">NCT01707290</a> (KONTINUE)<br><br>Fase 3 (åpen, ikke-randomisert)           | Ferdig april 2016     |
| Barn >6 år med cystisk fibrose med minimum en R117H CFTR – mutasjon (N=70)                                                                                               | Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i 24 uker                                                       | Placebo 2 ganger daglig i 24 uker                               | Effekt og sikkerhet                   | <a href="#">NCT01614457</a> (KONDUCT)<br><br>Fase 3 (Randomisert, blindet)              | Ferdig oktober 2013   |
| Barn 6-11 år med cystisk fibrose med minimum en G551D CFTR – mutasjon (N=52)                                                                                             | Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i opptil 48 uker                                                | Placebo 2 ganger daglig i opptil 48 uker                        | Farmako-kinetikk, effekt og sikkerhet | <a href="#">NCT00909727</a> (ENVISION)<br><br>Fase 3 (Randomisert, blindet)             | Ferdig april 2011     |
| Rollover fra to studier, bla <a href="#">NCT00909727</a><br>Barn >6 år med cystisk fibrose med minimum en                                                                | Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig                                                                 | Ingen                                                           | Langtids sikkerhet og effekt          | <a href="#">NCT01117012</a> (PERSIST)<br><br>Fase 3 (åpen, ikke-randomisert)            | Ferdig mai 2014       |

|                                                                  |                                                   |                                          |                     |                                                                           |                      |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| G551D CFTR – mutasjon (N=192)                                    |                                                   |                                          |                     |                                                                           |                      |
| Barn ≥12 år med cystisk fibrose og G551D CFTR – mutasjon (N=167) | Ivakaftor 150 mg 2 ganger daglig i opptil 48 uker | Placebo 2 ganger daglig i opptil 48 uker | Effekt og sikkerhet | <a href="#">NCT00909532</a> (STRIVE)<br><br>Fase 3 (Randomisert, blindet) | Ferdig november 2012 |

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

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |

Kommentar fra Folkehelseinstituttet: Metoden ble drøftet i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i 2014 ( Metoden har vært tilgjengelig for flere indikasjoner siden 2012. Det kan være behov for et systematisk søk etter dokumentasjon.

#### Hovedkilder til informasjon

1. EMA. Assessment report for Kalydeco EMEA/H/C/002494/X/0034/G. Hentet 12. september 2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002494/WC500198918.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198918.pdf)
2. Pressemelding fra Vertex. Hentet 14. september 2018 fra <https://investors.vrtx.com/news-releases/news-release-details/vertex-data-presented-european-cystic-fibrosis-society-ecfs>
3. EMA. Assessment report for Kalydeco EMEA/H/C/002494/II/0027. Hentet 14. september 2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/002494/WC500198919.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002494/WC500198919.pdf)
4. EMA. Preparatomtale for Kalydeco, hentet 14. september 2018 fra [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002494/WC500130696.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002494/WC500130696.pdf)
5. Bakkeheim et al. Generell veileder i pediatri, 7.11 cystisk fibrose, 2016. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/ovre-og-nedre-luftveier/cystisk-fibrose>
6. Legemiddelet ivakaftor for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Utgitt Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivakaftor-for-cystisk-fibrose-og-ordningen-med-individuell-ref/>
7. Whiting P, et al. (2014). [Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis](#). *Health Technology Assessment*. 18(18), 1-106.
8. Legemiddelverket. Kombinasjonsbehandling med tezakaftor/ivakaftor morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med cystisk fibrose. Hentet 14. september 2018 fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling/I/Kombinasjonsbehandling%20med%20TezakaftorIvakaftor%20morgen%20og%20ivakaftor%20\(Kalydeco\)%20kveld%20hos%20pasienter%20med%20Cystisk%20Fibrose.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling/I/Kombinasjonsbehandling%20med%20TezakaftorIvakaftor%20morgen%20og%20ivakaftor%20(Kalydeco)%20kveld%20hos%20pasienter%20med%20Cystisk%20Fibrose.pdf)

Dato for første publisering 15.10.2018  
Siste oppdatering 15.10.2018

## Saksnummer 182-18 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2018\_111 Lumakaftor / ivakaftor (Orkambi) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter over to år som er homozygote for F508 delmutasjonen i CFTR-genet (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Metoden har hatt MT i Norge siden 2015, men er ikke tidligere metodevurdert.
- Metodevarselet gjelder for de indikasjonene som allerede har MT, samt en indikasjonsutvidelse som er under vurdering hos EMA.
- Metoden er tilkjent orphan drug status
- Orkambi er tabletter hvor virkestoffene lumakaftor og ivakaftor er kombinert i styrkene 100 mg/125 mg og 200 mg/125 mg
- Markedsført per i dag med indikasjon til behandling av cystisk fibrose hos pasienter > 6 år som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet.
- Anbefalt dosering hos voksne og barn >12 år er 800 mg/500 mg/døgn. Hos barn 6-11 år er anbefalt dose 400 mg/500 mg/døgn.
- Døgndosen administreres peroralt fordelt på to doser.
- Det søkes indikasjonsutvidelse for behandling av barn mellom to og fem år med granulat i styrkene 100 mg/125 mg og 150 mg/188 mg.
- Foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering / systematisk oversikt.
- Foreligger et notat fra Kunnskapssenteret fra 2014 «Legemiddelet ivakaftor for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Lenke her:  
<https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivakaftor-for-cystisk-fibrose-og-ordningen-med-individuell-ref/>
- Foreligger flere fase III studier hvor resultater foreligger
- Aktuell for hurtig metodevurdering
- Kommentar fra FHI: Metoden ble drøftet i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i 2014.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Nord RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Sør-Øst RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

##### Helse Midt Norge RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Årsaksbehandling av CF er allerede implementert. Oppstart og oppfølging er sentralisert til Norsk senter for Cystisk Fibrose. Det er imidlertid gode muligheter for at flere i vår

gruppe starter behandling i nær fremtid. Dette avgjøres av CF-senteret i samarbeid med oss her og pasient/foresatte.

**Samlet vurdering / prioritering:** I bruk, men ikke tidligere metodevurdert.

Hvilke vurderinger ble lagt til grunn i behandlingen i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i 2014?

Utfra dette beslutte videre arbeid. Hvis metodevurdering – metodevurdere alle indikasjonene samlet.

**Innspill fra Helsedirektoratet:**

**Retningslinjesekretariatet:** Ingen retningslinjer som påvirkes av metoden.

**Finansieringsdivisjonen:** Legemidlet finansieres ved individuell stønad på blåresept i dag, men blir overført til RHF-finansiering 01.02.2019. Bakgrunnen for metodevarslet er indikasjonsutvidelse, men siden tidligere indikasjon heller ikke er metodevurdert, anbefales hurtig metodevurdering for hele indikasjonen.



# Lumakaftor/ivakaftor (Orkambi) til behandling av cystisk fibrose hos pasienter over to år som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet

Type metode: Legemiddel

Område: Luftveier

Virkestoffnavn: Lumakaftor/ivakaftor

Handelsnavn: Orkambi

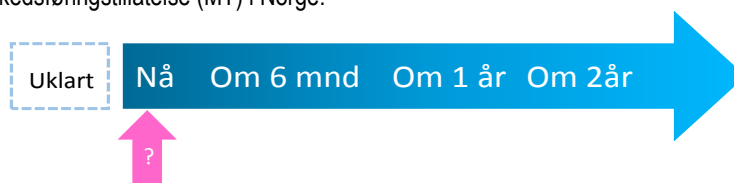
ATC-kode: R07A X30

MT søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited

Finansieringsansvar: Folketrygd, overføres sykehus ila 2019

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Orkambi har hatt markedsføringstillatelse (MT) i Norge siden 2015, men er ikke tidligere metodevurdert. Dette metodevarselet gjelder for de indikasjonene som allerede har MT, samt en indikasjonsutvidelse som er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1)

## Beskrivelse av den nye metoden

Cystisk fibrose (CF) er en alvorlig kronisk sykdom med høy dødelighet i ung alder, hvor det per i dag ikke finnes kurativ behandling. Den underliggende årsaken er defekter i genene som koder for CFTR-kanal (cystisk fibrose transmembran regulator). Det er identifisert en rekke mutasjoner som fører til at det produseres defekte eller manglende CFTR kanaler som regulerer kloridtransport i epitelceller (1).

Mutasjonene kan deles inn i 6 klasser med ulike mekanismer som forstyrrer CFTR funksjonen.

Klasse III mutasjoner resulterer i defekte CFTR-kanaler på celleoverflaten, og inkluderer bla G551D og ikke-G551D mutasjoner. Ivakaftor virker ved å aktivere/forsterke CFTR-proteinets kanalregulering av kloridtransport.

F580del-mutasjoner er klasse II mutasjoner som resulterer i feilfoldede CFTR proteiner som ikke når frem til celleoverflaten. Lumakaftor har virkning ved at flere CFTR-proteiner når celleoverflaten, noe som fører til økt kanalfunksjon (1).

Orkambi er tabletter hvor virkestoffene lumakaftor og ivakaftor er kombinert i styrkene 100 mg/125 mg og 200 mg/125 mg markedsført per i dag med indikasjon til behandling av CF hos pasienter > 6 år som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet. Anbefalt dosering hos voksne og barn >12 år er 800 mg/500 mg/døgn. Hos barn 6-11 år er anbefalt dose 400 mg/500 mg/døgn. Døgndosen administreres peroralt fordelt på to doser (2).

Det søkes indikasjonsutvidelse for behandling av barn mellom to og fem år med granulat i styrkene 100 mg/125 mg og 150 mg/188 mg (3).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cystisk fibrose (CF) er den vanligste livsbegrensende autosomalt ressesivt arvelige sykdommen blant kaukasere (5).

Sykdommen resulterer i blant annet økte nivåer av slim (mucus) i bla luftveier, og tap av lungefunksjon er den viktigste årsaken til sykdom og dødelighet hos pasientene. Andre organer som bukspyttkjertelen og tarmene rammes også (1).

Insidensen i Skandinavia er ca. 1: 5000. Antallet personer med CF i Norge er ca. 320, og over halvparten er i dag eldre enn 18 år. Median levealder er ca. 40 år og forventes å øke (4).

Prognoser og alvorlighet av CF varierer med type mutasjon. Av klasse III mutasjoner regnes G551D mutasjoner som en mer alvorlig fenotype enn ikke-G551D mutasjoner. Pasienter homozygote for F508del-CFTR mutasjoner har en alvorlig form for CF (1).

### Dagens behandling

CF er en multiorgansykdom som krever en tverrfaglig behandlingstilnærming som også skal ivareta de psykososiale aspektene ved sykdommen. Behandling er forebyggende og også rettet mot økt livskvalitet. Det finnes per i dag ikke kurativ behandling. Det finnes to markedsførte legemidler på det norske markedet som har effekt på underliggende årsak til sykdommen; Kalydeco (ivakaftor) og Orkambi. For nærmere beskrivelse behandling av CF, jfr veileder fra Norsk barnelegeforening (4).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har ikke identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men et aktuelt notat fra kunnskapssenteret, 2014 (5)

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

#### Metodevarsler

Det finnes minst ett relevante norsk metodevarsel (7)

#### Klinisk forskning

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

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                    | Intervensjon                                                                                        | Kontrollgruppe                           | Utfallsmål                              | Studienavn og nummer* (fase)                                          | Tidsperspektiv resultater |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Barn 2-5 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=60)                                             | Lumakaftor 100-150 mg kombinert med ivakaftor 125-188 mg<br>Dosert hver 12 time                     | Ingen                                    | Sikkerhet og farmakokinetikk            | <a href="#">NCT02797132</a><br><br>Fase 3<br>Åpen, ikke-randomisert   | September 2017            |
| Barn 2-5 år med CF, homozygote for F580del mutasjon<br>Roll-over studie (N=57)                         | Lumakaftor 100-150 mg kombinert med ivakaftor 125-188 mg<br>Dosert hver 12 time                     | Ingen                                    | Langtidseffekt og sikkerhet             | <a href="#">NCT03125395</a><br><br>Fase 3<br>Åpen, ikke-randomisert   | Juli 2019                 |
| Barn 6-11 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=62)                                            | Lumakaftor 200 mg kombinert med ivakaftor 250 mg<br>Dosert hver 12 time i 24 uker                   | Ingen                                    | Farmakokinetikk, sikkerhet og toleranse | <a href="#">NCT01897233</a><br><br>Fase 3<br>Åpen RCT                 | Oktober 2015              |
| Barn 6-11 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=206)                                           | Lumakaftor 200 mg kombinert med ivakaftor 250 mg<br>Dosert hver 12 time i 24 uker                   | Placebo<br>Dosert hver 12 time i 24 uker | Effekt og sikkerhet                     | <a href="#">NCT02514473</a><br><br>Fase 3<br>Blindet RCT              | September 2016            |
| Pasienter >12 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=559)                                       | Lumakaftor 400 mg eller 600 mg kombinert med ivakaftor 250 mg<br>Dosert hver 12 time i 24 uker      | Placebo<br>Dosert hver 12 time i 24 uker | Effekt og sikkerhet                     | <a href="#">NCT01807923</a><br>(TRAFFIC)<br><br>Fase 3, blindet RCT   | April 2014                |
| Pasienter >12 år med CF, homozygote for F580del mutasjon (N=593)                                       | Lumakaftor 400 mg eller 600 mg kombinert med ivakaftor 250 mg<br>Dosert hver 12 time i 24 uker      | Placebo<br>Dosert hver 12 time i 24 uker | Effekt og sikkerhet                     | <a href="#">NCT01807949</a><br>(TRANSPORT)<br><br>Fase 3, blindet RCT | April 2014                |
| Pasienter >12 år med CF som er heterozygote eller homozygote for F580del mutasjon.<br>Roll-over studie | Lumakaftor 400 mg eller 600 mg kombinert med ivakaftor 250 mg<br>Dosert hver 12 time i 96 uker/2 år | N/A                                      | Langtidseffekt og sikkerhet             | <a href="#">NCT01931839</a><br><br>Fase 3, blindet RCT                | April 2016                |



|                                                                                        |                                                                                |       |                     |                                                   |              |
|----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------|---------------------|---------------------------------------------------|--------------|
| (N=1164)                                                                               |                                                                                |       |                     |                                                   |              |
| Pasienter >12 år med CF og avansert lungesykdom, homozygot for F580del mutasjon (N=46) | Lumacaftor 400 mg kombinert med ivacaftor 250 mg Dosert hver 12 time i 24 uker | Ingen | Effekt og sikkerhet | <a href="#">NCT02390219</a><br>Fase 3<br>Åpen RCT | Oktober 2016 |

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

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                                                                                            |
|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                                            |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            | Kommentar fra Folkehelseinstituttet. Bruk av ivacaftor ble drøftet i Nasjonal råd for kvalitet og prioritering i 2014 (5). |

#### Hovedkilder til informasjon

1. EMA. Assessment report for Orkambi. Hentet 14. september fra [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003954/WC500197613.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003954/WC500197613.pdf)
2. EMA. Preparatomtale for Orkambi. Hentet 14. september fra [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003954/WC500197611.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003954/WC500197611.pdf)
3. Ivacaftor + lumacaftor. (14. august 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 14. september 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ivacaftor-lumacaftor/>
4. Bakkeheim et al. Generell veileder i pediatri, 7.11 cystisk fibrose, 2016. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/ovre-og-nedre-luftveier/cystisk-fibrose>
5. Legemiddelet ivacaftor for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Utgitt FHI, 2014. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivacaftor-for-cystisk-fibrose-og-ordningen-med-individuell-ref/>
6. Whiting P, et al. (2014). Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technology Assessment*. 18(18), 1-106.
7. Legemiddelverket. Kombinasjonsbehandling med tezacaftor/ivacaftor morgen og ivacaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med cystisk fibrose. Hentet 14. september 2018 fra [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling//Kombinasjonsbehandling%20med%20Tezacaftor/ivacaftor%20morgen%20og%20ivacaftor%20\(Kalydeco\)%20kveld%20hos%20pasienter%20med%20Cystisk%20Fibrose.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevarsling//Kombinasjonsbehandling%20med%20Tezacaftor/ivacaftor%20morgen%20og%20ivacaftor%20(Kalydeco)%20kveld%20hos%20pasienter%20med%20Cystisk%20Fibrose.pdf)

Dato for første publisering 15.10.2018  
Siste oppdatering 15.10.2018

## **ID2018\_112 Kombinasjonsbehandling med tezakaftor / ivakaftor morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med cystisk fibrose (metodevarsel)**

### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Metoden omfatter et nytt virkestoff i kombinasjon med kjent virkestoff (tezakaftor/ivakaftor), samt en indikasjonsutvidelse (ivakaftor – Kalydeco).
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, men har fått positiv opinion i august 2018 fra EMA og er tatt i bruk i USA etter godkjenning fra FDA.
- Metoden er tilkjent orphan drug status.
- Det nye legemidlet er et kombinasjonspreparat bestående av tezakaftor 100 mg / ivakaftor 150 mg for behandling av pasienter med cystisk fibrose fra 12 års alder som har en homozygot eller heterozygot F508 delesjon av CFTR genet.
- Ivakaftor (Kalydeco) søker utvidet indikasjon til bruk i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor. Legemidlet er allerede indisert til behandling av pasienter med cystisk fibrose:
  - fra 6 års alder som veier 25 kg eller mer og har en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner i CFTR-genet: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R
  - fra 18 års alder som har en R117H-mutasjon i CFTR-genet
- Dosering ved ny metode blir: tezakaftor 100mg/ivakaftor 150mg morgen og Kalydeco (ivakaftor 150 mg) kveld
- Begge preparatene administreres peroralt.
- Foreligger et notat fra Kunnskapssenteret fra 2014 «Legemiddelet ivakaftor for cystisk fibrose og ordningen med individuell refusjon. Lenke her:  
<https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivakaftor-for-cyctisk-fibrose-og-ordningen-med-individuell-ref/>
- Foreligger fem fase III studier; hvorav resultater foreligger for tre og en hvor resultatene er submitted.
- Aktuell for hurtig metodevurdering
- Kommentar fra FHI: Behandling av cystisk fibrose med ivakaftor ble i 2014 vurdert å representere en prioriteringsutfordring.

### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

**Innspill fra fagmiljø:** Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

**Samlet vurdering / prioritering:** I bruk, men ikke tidligere metodevurdert.

Hvilke vurderinger ble lagt til grunn i behandlingen i Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i 2014?

Utfra dette beslutte videre arbeid.

Hvis metodevurdering – metodevurdere alle indikasjonene samlet.

**Innspill fra Helsedirektoratet:**

**Retningslinjesekretariatet:** Det er ingen retningslinjer som påvirkes av metoden

**Finansieringsdivisjonen:** Finansieringsansvaret plassert hos RHFene siden 01.06.2018. Legemidler til behandling av cystisk fibrose blir overført 01.02.2019, se andre metodevarsler.

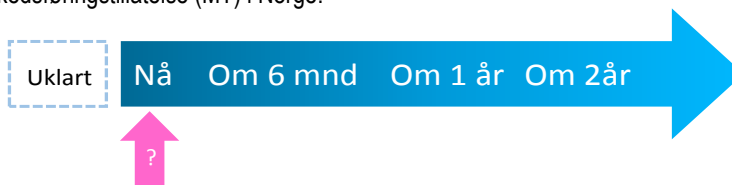


## Kombinasjonsbehandling med Tezakaftor/Ivakaftor morgen og ivakaftor (Kalydeco) kveld hos pasienter med Cystisk Fibrose

Type metode: Legemiddel;  
Område: Luftveier  
Virkestoffnavn: tezakaftor/ivakaftor  
Handelsnavn:  
ATC-kode: R07AX  
MT søker/innehaver: Vertex Pharmaceuticals (Europe) Limited (1)  
Finansieringsansvar: Folketrygd, overføres sykehus ila 2018

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff i kombinasjon med kjent virkestoff (tezakaftor/ivakaftor), samt en indikasjonsutvidelse (ivakaftor - Kalydeco). Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, men har fått positiv opinion i august 2018 fra Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og er tatt i bruk i USA etter godkjenning fra US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom)(1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Det nye legemidlet er et kombinasjonspreparat bestående av tezakaftor 100mg/ivakaftor 150mg for behandling av pasienter med systisk fibrose (CF) fra 12 års alder som har en homozygot eller heterozygot F508 delelesjon av CFTR genet (1,2).

Ivakaftor virker ved å forsterk CFTR-proteinets (cystisk fibrose transmembran regulator) kanalregulering av kloridtransport. Økt ionetransport gjennom aktiverte CFTR øker sannsynligheten for at flere kanaler åpner seg, noe som påvirker CFTR funksjonen. Tezakaftor (VX-661) på sin side øker antallet CFTR kanaler på cellens overflate. Mutasjonen F508del er den vanligste underliggende årsaken for tap av kloridtransport i CFTR i epitelet(1).

Ivakaftor (Kalydeco) søker utvidet indikasjon til bruk i kombinasjon med tezakaftor/ivakaftor. Legemidlet er allerede indisert til behandling av pasienter med cystisk fibrose (CF) (3):

- fra 6 års alder som veier 25 kg eller mer og har en av følgende regulerings (klasse III)-mutasjoner i CFTR-genet: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N eller S549R
- fra 18 års alder som har en R117H-mutasjon i CFTR-genet

Dosering ved ny metode blir: tezakaftor 100mg/ivakaftor 150mg morgen og Kalydeco (ivakaftor 150 mg) kveld  
Begge preparatene administreres peroralt.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Cystisk fibrose (CF) er den vanligste livsbegrensende autosomalt ressesivt arvelige sykdommen blant kaukasere. Sykdommen skyldes mutasjoner i cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-genet på kromosom 7, og resulterer i blant annet økt nivåer av mukus i plateepitelet i luftveier, tarm. Insidensen i Skandinavia er ca. 1: 5000. Antallet personer med CF i Norge er ca. 320, og over halvparten er i dag eldre enn 18 år. Median levealder er ca 40 år og forventes å øke(4).

### Dagens behandling

I Norge har to legemidler MT for behandling av klorkanaldefekter ved CF:

- Kalydeco (ivakaftor) har indikasjon som beskrevet over.

- Orkambi (ivakaftor/lumakaftor) er i dag det eneste andre legemiddelet som har indikasjonen behandling av cystisk fibrose hos pasienter > 12 år som er homozygote for F508del-mutasjonen i CFTR-genet(3,4)

Valg av behandling med Kalydeco eller Orkambi hos CF pasienter gjøres på individuelt grunnlag.

Jfr SPC'er for anbefalte doseringer(3,5)

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har ikke identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men et aktuelt notat fra Kunnskapssenteret (6)

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

#### Metodevarsler

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevarsler (1,2)

#### Klinisk forskning

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

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                           | Intervensjon                                                                              | Kontrollgruppe                                                                            | Hovedutfall                             | Studienummer*<br>og fase                  | Forventet<br>ferdig |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------|
| CF pasienter 12 år eller eldre med heterozygot F508 delesjon (N=246)                                                          | Arm A<br>Morgen:<br>Tezakaftor 100 mg +<br>Ivakaftor 150 mg<br>Kveld:<br>Ivakaftor 150 mg | Arm B:<br>Ivakaftor 150 mg x 2<br><br>Arm C<br>Morgen: Placebo<br>Kveld: Ivakaftor 150 mg | Absolutte endringer i FEV1 volum        | <a href="#">NCT02392234</a><br>(Fase III) | Februar 2017        |
| CF pasienter 12 år eller eldre, med en F508 mutasjon og en annen mutasjon som er klinisk responsive overfor ivakaftor (N=200) | Arm A<br>Morgen:<br>Tezakaftor 100 mg +<br>Ivakaftor 150 mg<br>Kveld:<br>Ivakaftor 150 mg | Arm B:<br>Morgen: Placebo<br>Kveld: Ivakaftor 150 mg                                      | Absolutte endringer i FEV1 volum        | <a href="#">NCT02412111</a><br>(Fase III) | September 2017      |
| CF pasienter 12 år eller eldre med F508 mutasjon (N=1116)                                                                     | Morgen:<br>Tezakaftor 100 mg +<br>Ivakaftor 150 mg<br>Kveld:<br>Ivakaftor 150 mg          | Ingen                                                                                     | Sikkerhet og toleranse ved langtidsbruk | <a href="#">NCT02565914</a><br>(Fase III) | Juli 2019           |
| CF pasienter 12 år eller eldre med homozygot F508 delesjon (N=509)                                                            | Arm A<br>Morgen:<br>Tezakaftor 100 mg +<br>Ivakaftor 150 mg<br>Kveld:<br>Ivakaftor 150 mg | Arm B:<br>Morgen: Placebo<br>Kveld: Placebo                                               | Absolutte endringer i FEV1 volum        | <a href="#">NCT02347657</a><br>(Fase III) | Januar 2017         |
| (N=168)<br>CF pasienter 12 år eller eldre med heterozygot F508 delesjon                                                       | Arm A<br>Morgen:<br>Tezakaftor 100 mg +<br>Ivakaftor 150 mg<br>Kveld:<br>Ivakaftor 150 mg | Arm B:<br>Morgen: Placebo<br>Kveld: Placebo                                               | Absolutte endringer i FEV1 volum        | <a href="#">NCT02516410</a><br>(Fase III) | Juni 2016           |

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

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                                                                                                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Nytt behandlingsprinsipp ved cystisk fibrose                                                                        |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                                     |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                                     |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                                     |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                     |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                     |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                     |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            | Kommentar fra FHI: Behandling av CF med ivakaftor ble i 2014 vurdert å representere en prioriteringsutfordring (6). |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒  
Fullstendig metodevurdering ☐

### Hovedkilder til informasjon

- 1) *Cystic fibrosis, homozygous for F508del CF transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation, in patients 12 years or older.* [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 11. oktober 2018 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/vx-661-ivacaftor/>
- 2) *[ Ivacaftor with tezacaftor for cystic fibrosis with a homozygous or heterozygous F508del CFTR mutation.* NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre, 2016. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/ivacaftor-with-tezacaftor-for-cystic-fibrosis-with-a-homozygous-or-heterozygous-f508del-cftr-mutation/>
- 3) EMA. Preparatomtale Kalydeco. Hentet 10. oktober 2017.
- 4) Bakkeheim et al. Generell veileder i pediatri, 7.11 cystisk fibrose, 2016. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/ovre-og-nedre-luftveier/cystisk-fibrose>
- 5) EMA. Preparatomtale Orkambi. Hentet 10. oktober 2017
- 6) *Legemiddelet ivakaftor for cyctisk fibrose og ordningen med individuell refusjon.* Utgitt Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2014. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/publ/2014/legemiddelet-ivakaftor-for-cyctisk-fibrose-og-ordningen-med-individuell-ref/>

Dato for første publisering 14.11.2017  
Siste oppdatering 11.10.2018

Saksnummer: 184-18

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                     |
|--------------|---------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF  |
| <b>Fra:</b>  | SLV v/Camilla Hjelm |
| <b>Dato:</b> | 17.10.2018          |

### Vedr. Bestilling ID2018\_027 Abemaciclib

Behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket foreslår å dele opp denne bestillingen i to bestillinger, ettersom indikasjonen til dette legemiddelet inkluderer pasientpopulasjoner som har ulike komparatorer. I tillegg ønsker produsent å levere ulike helseøkonomiske analyser for de ulike pasientpopulasjonene.

#### Informasjon til Bestillerforum RHF

Eksisterende ordlyd i bestilling ID2018\_027: Abemaciclib til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

Forslag til ny ordlyd på bestillingene:

Del 1: Abemaciclib i kombinasjon med aromatasehemmer til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

Del 2: Abemaciclib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av hormonreseptor positiv, HER2-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft

## Sak 185-18. NOTAT

---

Til: Bestillerforum RHF

---

### Bestilling ID2017\_054: «Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko hormonresistent prostatakraft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi»

Zytiga (abirateron) ble godkjent til behandling av nydiagnostisert, høyrisiko, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft i kombinasjon med prednison eller prednisolon og androgen deprivasjonsterapi (ADT) i desember 2017. En hurtig metodevurdering utført av Legemiddelverket ble bestilt 21.08.2017<sup>1</sup>. I mai 2018 mottok Legemiddelverket dokumentasjon som sammenligner behandling med abirateron+ADT med ADT alene i en kostnad-per-QALY-analyse. Abirateron+ADT sammenlignet med docetaxel+ADT er belyst i en innsendt scenarioanalyse.

I norsk klinisk praksis er dagens standardbehandling av pasienter med nydiagnostisert, metastaserende, hormonfølsom prostatakraft docetaxel i kombinasjon med ADT, i form av kjemisk eller kirurgisk kastrasjon. Dermed er dette også den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen. Det fins imidlertid ingen direkte sammenlignende studier som dokumenterer relativ effekt av abirateron+ADT mot docetaxel+ADT for den aktuelle pasientpopulasjonen. Janssen-Cilag har derfor gjennomført en indirekte sammenligning i form av en nettverksmetaanalyse (NMA) for å muliggjøre en sammenligning av abirateron+ADT og docetaxel+ADT. Legemiddelverket mener den innsendte NMAen ikke gir et tilstrekkelig grunnlag for å dokumentere en eventuell effektgevinst ved bruk av abirateron+ADT sammenlignet med docetaxel+ADT. En annen, uavhengig, NMA utført av Wallis et al<sup>2</sup>, konkluderer også med at det ikke kan identifiseres noen signifikant overlevelsesgevinst mellom behandlingene for den aktuelle pasientpopulasjonen.

Ved å anta effektivitet mellom behandlingene er abirateron+ADT ikke et kostnadseffektivt behandlingsalternativ, ettersom dette er svært kostbar behandling sammenlignet med docetaxel+ADT. Selv om Legemiddelverket skulle akseptere den moderate effektgevinsten ved abirateron+ADT i Janssen-Cilags NMA, resulterer dette i en ICER på ca. 750 000 NOK (Janssen-Cilags hovedanalyse, LIS-pris, eks. mva.), som heller ikke er kostnadseffektivt, gitt alvorlighetsgraden for den aktuelle pasientgruppen (absolutt prognosetap er beregnet til ca 11,5 QALYs i Janssen-Cilags hovedanalyse).

Ifølge klinikere Legemiddelverket er ca. 15–20 % av pasientpopulasjonen ikke egnet for behandling med docetaxel, på grunn kontraindikasjoner, komorbiditet m.m. Legemiddelverket mener derfor det vil være aktuelt å undersøke om abirateron+ADT kan være et kostnadseffektivt behandlingsalternativ for de pasientene som ikke er aktuelle for behandling med kjemoterapi, dvs. de pasientene som i dag kun får behandling ADT. Janssen-Cilag er enige i at det er denne

<sup>1</sup> Metodevarsel [ID2017\\_054](#)

<sup>2</sup> Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2018;73(6):834-44. PubMed ID: [29037513](#)



pasientpopulasjonen som er mest aktuell for behandling med abirateron+ADT. Legemiddelverket foreslår derfor at ordlyden i bestillingen endres til:

***Bestilling ID2017\_054: Abirateron (Zytiga) til behandling av nylig diagnostisert høyrisiko hormonresistent prostatakreft i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi for pasienter som ikke er egnet for behandling med kjemoterapi.***

Legemiddelverket, 01-10-2018.

Saksnummer: 186-18

## **Notat til Bestillerforum RHF**

|              |                           |
|--------------|---------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF        |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet Nye metoder |
| <b>Dato:</b> | 12.11.2018                |

**Rapport ferdigstilt på ID2017\_079: Tivozanib til  
førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk  
nyrecellekarsinom**

Bestillerforum RHF ønsker at rapporten tas opp på et møte i forumet før den sendes til beslutning.

Saksnummer: 188-18

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                       |
|--------------|-----------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF    |
| <b>Fra:</b>  | Folkehelseinstituttet |
| <b>Dato:</b> | 09. november 2018     |

### Vedrørende prioritering av metodevurderinger fra FHI

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF ba i møte 22. oktober 2018 FHI om å utarbeide en liste over alle bestilte metodevurderinger, samt foreslå en prioritert rekkefølge til neste møte.

#### Forslag til prioritert rekkefølge av metodevurderinger

1. ID2018\_071\_Lutetium 177- PSMA basert behandling av prostatakreft. Oppdrag om fullstendig metodevurdering gitt i Bestillerforum RHF's møte 22.10.2018.
2. ID2018\_072\_MIGS-kirurgi med iStent inject. Oppdrag utvidet til fullstendig metodevurdering i Bestillerforum RHF's møte 22.10.2018. 2 leverandører har meldt seg.
3. ID2018\_049\_Blodprøvebaserte tester ved preeklampsi. Oppdrag om fullstendig metodevurdering gitt i Bestillerforum RHF's møte 22.10.2018.

---

#### Tilleggspunkt

Vedr. oppdrag ID2018\_056 Nedbrytbar beskytter (SpaceOAR Hydrogel) for å unngå skade på rektum ved strålebehandling av prostata. Oppdrag om hurtig metodevurdering ble gitt av Bestillerforum RHF i møte 27.08.2018.

Her er det usikkert om dokumentasjonspakke kan innleveres, og spørsmål om hva en bør gjøre hvis dette ikke kommer?

## Sak 189-18

### Optune – et medisinsk teknisk produkt som generer «tumor treating fields» ved behandling av glioblastom

*Formidlingssak oktober 2018*

*Av Lise Lund Håheim, Arna Desser og Lene Juvet*

Formålet med rapporten fra Tandvårds- og Läkemedelsförmansverket (TLV), Sverige, 2017 (1) var å finne hva som foreligger av kunnskap om effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved behandling av nydiagnostisert glioblastom, en alvorlig type hjernekreft, med Optune (TTF = tumour treating fields). Optune gis i tillegg til standard behandling med temozolomid (TMZ), et cytostatika. TTF er alternerende elektriske felt med middels frekvens og lav intensitet som hemmer celledeling (mitose) av proliferende celler.

Rapporten fra Tandvårds- och Läkemedelsförmansverket er skrevet på svensk. Den baserer seg på resultater fra en randomisert studie, EF-14 studien (2) hvor Optune med TMZ er sammenliknet med kun TMZ. Det ble ikke funnet nødvendig å oversette rapporten til norsk slik at kun hovedpunkter er inkludert i denne omtalen. TLVs rapport er derfor inkludert som saksgrunnlag for omtalen.

I tillegg ble det publisert (august 2018) en rapport om effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med TTF fra Health Technology Assessment Program (HTA), Washington State Health Care Authority, US (3). Denne rapporten inkluderer den same RCT, EF-14 studien (n=695) som TLV, men har tatt med vurdering av en liten observasjonell studie (n=42) for samme komparator, TMZ, og utfall. HTA rapporten vurderte også TTF ved ulike kontrollbehandlinger med eller uten andre-linje behandling ved tilbakevendende glioblastom. HTA rapporten viste til seks studier (2 RCT og fire observasjonelle studier) for resultater på effekt, ti studier (2 RCT og 8 observasjonelle studier) ble oppsummert for evidens for sikkerhet og en studie ga evidens for kostnad. Hovedelementer fra rapporten blir referert her.

### Sykdomsbeskrivelse

Glioblastom (engelsk forkortelse GBM) er kjent som astrocytom grad IV og disse utgjør om lag halvparten av de astrocyttiske maligne tumorer. Disse høygradige tumorcellene prolifererer raskt, tumoren er heterogen med hensyn til genetiske og epigenetiske forandringer, og den voksende tumor er aggressiv og infiltrerer omkringliggende hjernevev. Glioblastom kan forekomme i alle aldersgrupper, men insidensen øker med alder og er vanligst over 65 år.

Behandlingsmetodene er kirurgi, stråleterapi og kjemoterapi. Imidlertid får pasientene residiv vanligvis innen ni måneder. Overlevelse er cirka 15 måneder og færre enn 5% overlever i fem år i henhold til den svenske TLV-rapporten. TLV bedømmer alvorlighetsgraden som meget høy da sykdommen i den aktuelle pasientgruppen er progredierende, savner praktisk talt mulighet for kurativ behandling, og leder til redusert livslengde med sterkt redusert livskvalitet. Behandling regnes som palliativ og gir pasienten forlenget liv og minsker sykdomsbyrden.

## Forekomst

En norsk studie for perioden 2000 til 2007 viste totalt 1 157 tilfeller av glioblastom i Norge i denne perioden varierende fra 131 til 162 per år (4).

I Europa diagnostiseres omtrent 27 000 per år med kreft som oppstår fra hjernens stjerneformede gliaceller (astrocytter) (1).

## Behandling

Optune brukes på pasienter som har fått sin diagnose histologisk bekreftet. Optune brukes som vedlikeholdsbehandling av nydiagnostiserte pasienter med supratentoriell glioblastom (i storehjernen) sammen med temozolomid etter gjennomgått maksimal reseksjon og samtidig kjemoterapi. I korthet bygger Optune på teknikken «tumor treating fields» (TTF) som er alternerende elektriske felt med middels frekvens (100-300 kHz) og lav intensitet (1-3 V/cm). TTF hemmer celledelingen (mitosen) uten å påvirke hvilende, ikke-prolifererende celler. Glioblastom behandles med en frekvens på 200 kHz. Fire kontaktplater som hver har ni strømførende keramiske plater limes på barbert hode i henhold til MRI-resultater. Disse bør byttes ut hver fjerde dag. Pasientene i E-14-studien brukte Optune i mer enn 18 timer per dag i fem dager hver 28. dag i seks omganger. Utstyret er bærbart.

## Hva sier resultatene fra den randomiserte kontrollerte studien?

EF-16-studien er en åpen, multisenter, randomisert fase III-studie av pasienter med nydiagnostisert glioblastom som var progresjonsfri ved avsluttet kjemoterapi (samtidig stråle- og cytostatika behandling). Tabell 1 viser resultater fra publikasjonen (3).

**Tabell 1** Oppsummerte resultater av TTF med TMZ versus TMZ (3).

| <b>Progression free survival (PFS) from randomisation</b> | <b>TTF med TMZ<br/>N=466</b> | <b>TMZ<br/>N=229</b> |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------|
| Median                                                    | 6.7 months (mo)              | 4.0 mo               |
| 95% CI                                                    | 6.1-8.1 mo                   | 3.8-4.4              |
| Hazard rate                                               | 0.63 (CI 0.52-0.76)          |                      |
| P-verdi                                                   | 0.00005                      |                      |
| <b>PFS from diagnosis</b>                                 |                              |                      |
| Median                                                    | 11.2 mo                      | 7.8 mo               |
| 95% CI                                                    | 10.0 – 11.8                  | 7.3 – 8.2            |
| <b>Overall survival (OS) from randomisation</b>           |                              |                      |
| Median                                                    | 20.9 months (mo)             | 16.0 mo              |
| 95% CI                                                    | 19.3 – 22.7 mo               | 14.0 – 18.4          |
| Median, 2 years                                           | 43.1 months (mo)             | 30.7 mo              |
| 95% CI                                                    | 38.7 – 48.0 mo               | 25.1 – 37.5          |
| Hazard rate                                               | 0.63 (CI 0.53-0.76)          |                      |
| P-verdi                                                   | 0.00006                      |                      |
| <b>OS from diagnosis</b>                                  |                              |                      |
| Median                                                    | 24.5 mo                      | 19.8 mo              |
| 95% CI                                                    | 22.8 – 26.3                  | 17.6 – 22.1          |

GRADE-vurdering ved Health Technology Assessment Program, Washington State Health Care Authority av den randomiserte studien EF-14 (2) mht effekt, sikkerhet og kost-nytte tabell 2, 3, og 4:

**Tabell 2.** GRADE-vurdering av effekt av TTF med TMZ versus TMZ i EF-14 studien

| Endepunkt | Antall pasienter | Antall studier | Hazard rate (95 % konfidens-intervall) | Kvalitet på dokumentasjonen (GRADE) |
|-----------|------------------|----------------|----------------------------------------|-------------------------------------|
| PFS       | 695              | 1              | 0.63<br>(0.52-0.76)                    | Lav<br>⊕⊕○○                         |
| OS        | 695              | 1              | 0.63<br>(0.53-0.76)                    | Lav<br>⊕⊕○○                         |

**Tabell 3.** GRADE-vurdering av sikkerhet av TTF med TMZ versus TMZ i EF-14 studien

| Endepunkt      | Antall pasienter | Antall studier | Rate of adverse events<br>p-value of difference | Kvalitet på dokumentasjonen (GRADE) |
|----------------|------------------|----------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Adverse events | 695              | 1              | P=0.58                                          | Lav<br>⊕⊕○○                         |

**Tabell 4.** GRADE-vurdering av kost-nytte av TTF med TMZ versus TMZ i EF-14 studien

| Endepunkt  | Antall pasienter | Antall studier | Incremental cost effectiveness ratio (ICER)                                                                 | Kvalitet på dokumentasjonen (GRADE) |
|------------|------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Kost-nytte | 695              | 1              | The discounted payer perspective ICER was \$817,001 (95% CI, \$612,352 to \$1,021,651) per life year gained | Lav<br>⊕⊕○○                         |

### Helseøkonomiske analyse

Optunes produsent har levert en kostnadseffektivitets modell med 40-års tidshorisont og en antatt gjennomsnittlig behandlingstid på 8,2 måneder. Livskvalitetsvekter brukt i modellen var 0,85 med stabil sykdom og 0,73 etter progresjon. Resultatene viste en estimert kostnad på vunnet QALY på ca. 1,8 mill SEK ved behandling med Optune + temozolomid sammenlignet med temozolomid alene. Sensitivitetsanalyse viste at usikkerhet i både gjennomsnittlig behandlingstid og antatt livskvalitetsvekt etter sykdomsprogresjon har størst innvirkning på resultatene.

TLV godkjente modellen men justerte tidshorisonten til 20 år basert på sin vurdering av overlevelsesanalyser. Resultatene fra TLV viste en estimert kostnad på vunnet QALY på 2,1

mill SEK. En 10 år tidshorisont gir en estimert kostnad på vunnet QALY på 2,9 mill SEK. TLV har også justert noen kostnader i modellen, men disse hadde liten påvirkning på resultatene. Produktkostnad for Optune er 189 000 SEK per måned. Kostnader ved sykehusbehandling er vist i tabell 3 og er i henhold til den helseøkonomiske modellen som TLV har benyttet.

**Tabell 5.** Kostnader ved sykehusbehandling

|                         | Antall per 3-måneders periode | Enhetskostnad, SEK |
|-------------------------|-------------------------------|--------------------|
| <b>Progressionsfri</b>  |                               |                    |
| Legebesøk               | 1                             | 970                |
| MRT                     | 0,3                           | 3 420              |
| Datortomografi          | 0,1                           | 1 740              |
| Sykehusinnleggelse      | 0,2                           | 940                |
| <b>Etter progresjon</b> |                               |                    |
| Legebesøk               | 0,4                           | 1 310              |
| MRT                     | 0,2                           | 3 420              |
| Datortomografi          | 0,1                           | 1 740              |
| Sykehusinnleggelse      |                               |                    |
| - palliativ             | 0,5                           | 48 340             |
| - intensiv              | 0,05                          | 2 500/time         |
| - annen                 | 1,1                           | 940                |

## Godkjenninger

2011 – godkjent av FDA som monoterapibehandling for residiverende og progredierende glioblastom i USA.

2015 – godkjent av FDA for pasienter med nydiagnostisert glioblastom sammen med temozolid etter kirurgi som standard behandling.

2015 – fikk CE merke i Europa for andre generasjon Optune og brukes først og fremst i Tyskland, Sveits og Østerrike. Optune behandling er også godkjent i Japan, Israel og Australia. I Sverige, Belgia, Italia, Tsjekkia, England og Frankrike behandles et fåtall pasienter på begrenset indikasjon («compassionate use»).

2016 – FDA godkjente den lettere (1,2Kg) og annen generasjon Optune.

## Pågående studier, National Trial Register

Hentet fra WA – Health Technology Assessment-rapport (3) per august 2018:

| Studie status             | Ny-diagnostisert glioblastom | Recidiverende glioblastom | Andre kreftformer |
|---------------------------|------------------------------|---------------------------|-------------------|
| Ikke startet rekruttering | 0                            | 1                         | 4                 |
| Rekrutterer               | 9                            | 8                         | 8                 |
| Aktiv og rekrutterer ikke | 2                            | 0                         | 3                 |
| Ferdig                    | 1 (EF-14)                    | 1 (EF-11)                 | 1                 |
| Trukket tilbake           | 0                            | 1                         | 0                 |

|           |    |    |    |
|-----------|----|----|----|
| Avsluttet | 0  | 1  | 0  |
| Ukjent    | 0  | 0  | 2  |
| Totalt    | 12 | 12 | 18 |

## Konklusjon

Utdrag fra TLVs bedømmelse og sammenfatning (1):

- PFS var 6.7 måneder, median verdi, fra randomisering med Optune og TMZ versus fire måneder med TMZ (HR=0.63, p-verdi =0.00005).
- OS var 20.9 måneder, median verdi, fra randomisering med Optune og TMZ versus 16 måneder med TMZ (HR=0.63, p-verdi =0.00006).
- Fem-års overlevelse med Optune og TMZ var 13% versus 5% ved TMZ.
- Vanligste bivirkning var hudreaksjon ved Optune.
- Produktkostnad for Optune er 189 000 SEK per måned.
- TLV beregner kostnad per QALY for behandling som inkluderer Optune til 2.1 mill SEK sammenlignet med produsents estimat på 1.8 mill SEK. Forskjellen skyldes TLV modellens kortere tidshorisont.

Utdrag fra WA – Health Technology Assessment bedømmelse og sammenfatning (3):

«Findings are based on a small body of evidence graded as low or very low because of a paucity of RCT data and comparative observational studies that have a high risk of bias.

We conclude with very low to low certainty that the addition of TTF to usual care with TMZ increases overall and progression –free survival among patients with newly diagnosed GBM\*.

For patients with recurrent GBM, there may or may not be survival benefits associated with TTF treatment with or without second-line therapy (very low certainty).

We conclude with very low certainty from RCT data that TTF improves quality of life and functional status among patients with newly diagnosed or recurrent GBM.

We found evidence of minimal harm attributed to TTF treatment for GBM; TTF is likely safe for newly diagnosed and recurrent GBM (very low to low certainty), though likely not cost-effective for newly diagnosed GBM (low certainty).

We found no evidence on which to draw conclusions about the cost-effectiveness of TTF for recurrent GBM or the impact of TTF treatment of non-GBM cancers.”

\* GBM : Engelsk forkortelse for glioblastom

## Referanser

- (1) Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Optune – medikinteknisk produkt som genererer «tumor treating fields» för behandling av glioblastom. Underlag för beslut i landstingen. 2017.



- (2) Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, Kesari S, Steinberg DM, Toms SA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: A randomized controlled trial. JAMA 2015;314:2535-43.
- (3) Health Technology Assessment Program, Washington State Health Care Authority. Tumor treating fields (Optune). Draft evidence report. August 2018. [tff-draft-rpt-20180827\\_o.pdf](#)
- (4) Torstein R. Meling, and Tom B. Johannesen. A population-based study on the effect of temozolomide in the treatment of glioblastoma multiforme. Neuro Oncol. 2012 Sep; 14(9): 1178–1184. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3424214/>

Saksnummer: 190-18

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                                         |
|--------------|-----------------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF                      |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk v/Elisabeth Bryn |
| <b>Dato:</b> | 08.11.2018                              |

### **Forslag til tiltak for mer effektive prosesser for metodevurdering av legemidler og ressursituasjonen ved Legemiddelverket.**

For å tidlig kunne identifisere ulike nivåer for hurtig metodevurdering av legemidler, må det jobbes mer i forkant av Bestillerforum med legemidlene. Legemiddelverket har samhandlet med LIS i utarbeidelsen av en produktstrategi. Produktstrategi er et felles arbeidsdokument som på et tidlig tidspunkt skal avklare mest hensiktsmessig løp for bestilling, metodevurdering, beslutning, anskaffelse og implementering av den nye metoden. Produktstrategi er nyttig for å avklare ulike løp og nivåer for metodevurdering. Kriteriene for å definere type metodevurdering må være tydelige. Dette er svært viktig for å balansere faglig integritet og pragmatisme og for å oppnå legitimitet til sluttproduktet.

#### a) Konkurransetsetting

Når en indikasjon har fått en etablert behandlingspraksis hvor det foreligger flere metodevurderinger, god kjennskap til virkningsmekanismene, ikke dokumentert mereffekt og konkurranse på markedet. Det nye legemidlet vil tjene som enda et alternativ i verktøykassa og bidra til konkurranse. Denne metodevurdering er tenkt å være en oppsummering av effekt og sikkerhet, pasientpopulasjon, plassering i behandlingstilbudet og vise til tidligere alvorlighetsberegning for terapiområdet.

#### b) Relativ effektvurdering

Denne metodevurdering vil vurdere om det ikke er effekt og sikkerhetsforskjell mellom nytt og etablert legemiddel. Denne typen metodevurdering vil til forskjell fra «konkurransetsetting» også inneholde relativ effektvurdering.

#### c) Kostnad-nyttevurdering

Denne metodevurderingen vil gi en beregning av alvorlighet, nytte og ressursbruk uttrykt i kostnad per kvalitetsjusterte leveår (kostnadseffektivitet) og budsjettberegning.

#### d) Andre forenklinger

Etablerte legemidler hvor det kommer nye indikasjoner med svært få pasienter og små budsjettkonsekvenser. Kan en oppsummering av behandlingskostnader og budsjettkonsekvenser være tilstrekkelig?