

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet.

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**):

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	08.01.2024
Leverandør:	AstraZeneca
Navn:	Nils Gunnar Løvsletten
Stilling:	Market Access Manager
Telefon:	+47 97098098
E-post:	nilsgunnar.loevsletten@astrazeneca.com
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	N/A
Telefon/e-post	N/A

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Ja
Handelsnavn	Truqap
Generisk navn (virkestoff(er))	Capivasertib (i kombinasjon med fulvestrant)

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	AstraZeneca (AZ)
ATC-kode	Ikke publisert på anmodningstidspunktet
Administrasjonsform	Peroral
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	Capivasertib er en AKT inhibitor. Fulvestrant er en kompetitiv østrogenreseptorantagonist.
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Behandling av lokalavansert eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv /human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ brystkreft hos pasienter som tidligere har fått endokrin behandling.

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Nei
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Delvis, men begrenset, overlappende med ID2019_070 Alpelisib i kombinasjon med fulvestrant til behandling av menn og postmenopausale kvinner med HR-positiv, HER2-negativ, PIK3CA mutert, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter sykdomsprogresjon etter endokrin behandling som monoterapi.

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	EMA/H/C/006017/0000
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	April 2024
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	Juni 2024
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	Q2, 2024

<p>5 Diagnostikk og ressursbruk <i>Fyll inn der det er relevant</i></p>	
<p>Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?</p>	<p>Dersom behandlingen får markedsføringstillatelse og refusjon for ITT-populasjonen, vil det ikke være nødvendig med analyser utover HR og HER2 status.</p> <p>Dersom behandlingen får markedsføringstillatelse og refusjon for pasienter med mutasjon/endringer i AKT pathway, vil det også være relevant å teste for de relevante biomarkørene. PIK3CA/AKT/PTEN.</p>
<p>Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?</p>	<p>Aktivering av PI3K-Akt-mTOR signalveien er en kjent resistensmekanisme ved endokrin terapi. Dette skyldes i de fleste tilfeller lav PTEN proteinekspressjon, PIK3CA eller AKT mutasjoner (1). I CAPItello-291 studien ble effekt og sikkerhet hos subgruppen av pasienter med endringer i PIK3CA/AKT/PTEN undersøkt, både som en del av koprimary endepunkt og i sekundære endepunkt (2).</p>
<p><i>Henvis til publikasjoner</i></p>	<p>Turner NC et al. Capivasertib in Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2023;388:2058-70.</p>

<p>Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?</p>	<p>Handlingsprogrammet for brystkreft omtaler testing for PIK3CA/AKT/PTEN. PIK3CA testes for hos pasienter som kan være aktuelle for behandling med alpelisib. Rutinetesting av AKT kan bli aktuelt ved introduksjon av ny målrettet behandling (AKT-inhibitorer), mens test av PTEN ikke er omtalt (1).</p>
<p>Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i></p>	<p>Det foreligger en metodevurdering av molekulære tester for deteksjon av PIK3CA mutasjoner fra 2022 (3). Denne beskriver at PIK3CA kan detekteres ved enten PCR (Polymerase Chain Reaction) eller ved genpanel/NGS (Next Generation Sequencing). I henhold til Legemiddelverkets metodevurdering av alpelisib antas det at testing av PIK3CA ved NGS allerede er innført i norsk klinisk praksis. PTEN og AKT kan også testes på NGS dersom panelet utvides til å inkludere disse.</p> <p>I metodevurderingen av testing ble det antatt at 140 pasienter med metastatisk BC er kvalifisert for PIK3CA mutasjonstesting i Norge årlig (3).</p> <p>Ettersom NGS teknologi allerede (helt eller delvis) er etablert i klinisk praksis vil eksisterende infrastruktur være tilstrekkelig for testing av de nevnte biomarkørene (PIK3CA/AKT/PTEN).</p>
<p>Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsring, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i></p>	<p>Det antas ingen endring fra dagens praksis.</p>
<p>Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?</p>	<p>NGS teknologi er helt eller delvis etablert i de fleste patologi/molekylærpatologi-laboratorier i Norge allerede. Innføring av et nytt genpanel vil være avhengig av hvilket panel som benyttes i dag siden PIK3CA/AKT/PTEN allerede er dekket i mange paneler.</p>
<p>Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.</p>	<p>Tolkning av relevante bioinformatiske analyser og data er godt kjent for laboratorier hvor NGS er innført.</p>
<p>Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?</p>	<p>Pasienter med HR+/HER2- lokalavansert eller metastatisk brystkreft. I CAPItello-291 studien hadde omlag 40 % av pasientene en endring i AKT pathway; om lag 30 % hadde en PIK3CA mutasjon, mens omlag 4-5 % hadde endring i kun AKT eller kun PTEN (2). Analyser gjort ved NGS.</p>

6 Sykdommen og eksisterende behandling	
<p>Sykdomsbeskrivelse</p> <p><i>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</i></p>	<p>Aktuell populasjon: HR+/HER2-, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, pasienter som har hatt tilbakefall eller progresjon på en aromatasehemmer (med eller uten kombinasjon med en CDK4/6 hemmer).</p>
<p>Fagområde</p> <p><i>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</i></p>	<p>Kreftsykdommer</p>
<p>Kreftområde</p> <p><i>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</i></p>	<p>Brystkreft</p>
<p>Dagens behandling</p> <p><i>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</i></p>	<p>Endokrin behandling (ET) velges når tumor er ER og/eller PR positiv, og sykdomsutviklingen tillater å avvete en endokrin respons (6–8 uker). CDK4/6 hemmer (CDK4/6i) + ET bør benyttes i 1L (1), og klinikere antar at 95 % av pasientene mottar dette i norsk klinisk praksis.</p> <p>Handlingsprogrammet for brystkreft anbefaler at alpelisib (PI3K-hemmer) + fulvestrant gis pasienter med PIK3CA mutasjon etter progresjon på CDK4/6i + ET (1). Alpelisib + fulvestrant har imidlertid kun markedsføringstillatelse etter endokrin monoterapi (4). Beslutningen for alpelisib i Nye Metoder gjelder også kun etter endokrin monoterapi (5). I følge salgstall fra grossist fikk om lag 40 pasienter alpelisib i 2023, noe som utgjør ca 30 % av pasientene som er kvalifisert for PIK3CA mutasjonstesting i 2L (40/140). Annen tilgjengelig kombinasjonsbehandling er everolimus + eksemestan. Bivirkninger som bl.a. hyperglykemi og stomatitt knyttet til henholdsvis alpelisib og everolimus bidrar til at mange pasienter ikke mottar kombinasjonsbehandling i 2L.</p> <p>Fulvestrant monoterapi er et anbefalt alternativ til disse pasientene. Et utvalg klinikere (5 av 6 spurte) svarer at de benytter fulvestrant i monoterapi, etter behandling med CDK4/6i i 1L, da dette er ansett som et mer tolererbart alternativ for en del av pasientene. Man ser regionale forskjeller basert på erfarte bivirkninger med kombinasjonsbehandling i 2L, og fulvestrant i monoterapi anvendes bl.a. i større grad i områder der man har en høy grad av komorbiditet i befolkningen.</p> <p>Basert på dette mener AstraZeneca (AZ) at det er fulvestrant monoterapi eller alpelisib i kombinasjon med fulvestrant som i størst grad vil erstattes dersom capivasertib innføres. Ettersom alpelisib ikke har formell refusjon etterfølgende CDK4/6i, foreslår AZ at det bestilles en CUA med fulvestrant monoterapi som komparator.</p>

<p>Prognose</p> <p><i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i></p>	<p>Målet med behandling av lokalavansert eller metastatisk brystkreft er å redusere sykdomsutbredelsen, å lindre symptomer, og forlenge overlevelsen. Ifølge tall fra Kreftregisteret var 5-års overlevelse ved metastatisk brystkreft 39,1 % sammenlignet med 92 % for hele brystkreftpopulasjonen samlet i perioden 2018-2022 (6).</p> <p>I metodevurderingene av CDK4/6i beregnet SLV et absolutt prognosetap på mellom 13-17 QALYs ved HR+/HER2-brystkreft i 2L (7,8).</p> <p>Mutasjon i PIK3CA/AKT-pathway er vist å være en prognostisk faktor hos brystkreftpasienter med HR+/HER2- brystkreft, og er assosiert med dårligere PFS og OS (9-11). Pasienter som tidligere har mottatt CDK4/6i i 1L oppnår begrenset PFS med dagens kombinasjons- og monoterapier i 2L (12).</p>
<p>Det nye legemidlets innplassering i behandlingsalgoritmen</p>	<p>Det forventes at capivasertib + fulvestrant vil gis til pasienter med HR+/HER2-, lokalavansert eller metastatisk brystkreft, og som har hatt tilbakefall eller progresjon på en aromatasehemmer +/- CDK4/6i.</p>
<p>Pasientgrunnlag</p> <p><i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i></p> <p><i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i></p> <p><i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i></p>	<p>I metodevurderingen av alpelisib ble det anslått at mellom 25-50 pasienter årlig ville kunne behandles ved PIK3CA-mutasjon (13). Dersom capivasertib innføres for den biomarkørselekterte gruppen vil noen flere pasienter være aktuelle. Dersom capivasertib innføres uavhengig av biomarkør antas det at den aktuelle populasjonen doubles.</p>

<p>7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?</p>	
<p>Er det eksisterende anbud på terapiområdet?</p>	<p>Nei</p>
<p>Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og/eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?</p>	<p>Nei</p>
<p>Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?</p>	<p>Nei, capivasertib + fulvestrant er så vidt leverandøren er kjent med den eneste kombinasjonsbehandlingen som per i dag har vist effekt etter ET + CDK4/6i i en randomisert fase III kontrollert studie. Majoriteten av norske pasienter har tidligere mottatt CDK4/6i. Legemiddelverket har i metodevurderingen ID2019_070 omtalt problemstillinger knyttet til generaliserbarheten av data fra en CDK4/6i naïv populasjon over til en norsk, CDK4/6i eksponert populasjon. Det antas derfor at det også vil være visse problemstillinger knyttet til en eventuell indirekte sammenligning av relativ effekt for CAPitello-291 populasjonen vs. en CDK4/6i naïv populasjon.</p>

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier			
	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>	FAKTION NCT01992952 N=140	CAPItello-291 NCT04305496 N=708	
Studietype og -design	RCT fase Ib/II	RCT fase III	
Formål	Effekt og sikkerhet ved å tillegge capivasertib til fulvestrant	Effekt og sikkerhet ved å tillegge capivasertib til fulvestrant	
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk østrogenreseptor (ER)-positiv/HER2-negativ brystkreft, som har progrediert eller relapsert på en AI	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk HR-positiv/HER2- negativ brystkreft, som har progrediert eller relapsert på en AI (med eller uten tillegg av CDK4/6 hemmer)	
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Capivasertib 400 mg 4 dager per uke i kombinasjon med fulvestrant 500 mg hver 28 dag (med loading dose pådag 15 av syklus en) Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet	Capivasertib 400 mg 4 dager per uke i kombinasjon med fulvestrant 500 mg hver 28 dag (med loading dose pådag 15 av syklus en) Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet	
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Placebo 4 dager per uke i kombinasjon med fulvestrant 500 mg hver 28 dag (med loading dose pådag 15 av syklus en) Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet	Placebo 4 dager per uke i kombinasjon med fulvestrant 500 mg hver 28 dag (med loading dose pådag 15 av syklus en) Behandling til progresjon eller uakseptabel toksisitet	

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
<p>Endepunkter</p> <p><i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i></p>	<p>Primært: Utprøvert PFS i totalpopulasjonen</p> <p>Sekundære: OS i totalpopulasjonen, PFS og OS ved PIK3CA/PTEN mutasjon/endring, sikkerhet</p>	<p>Koprimært: Utprøvert PFS i totalpopulasjonen og for populasjonen med PIK3CA/AKT/PTEN-mutasjon/endring</p> <p>Sekundære: OS, PFS2, ORR, DoR, CBR og sikkerhet i totalpopulasjonen, og for populasjonen med PIK3CA/AKT/PTEN mutasjon/endring, HRQoL</p>	
<p>Relevante subgruppeanalyser</p> <p><i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i></p>	<p>Pasienter med mutasjon/endring i PIK3CA/AKT/PTEN</p>	<p>Pasienter med mutasjon/endring i PIK3CA/AKT/PTEN</p>	
<p>Oppfølgingstid</p> <p><i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i></p>	<p>Inklusjonsperiode: Mars 2015 – Mars 2018.</p> <p>Median oppfølgingstid 25 november 2021 var 58,5 mnd.</p>	<p>Inklusjonsperiode: Juni 2020 – Oktober 2021</p> <p>Primært datakutt: August 2022 – median oppfølgingstid 5,8 mnd i capivasertib armen (551 PFS eller OS hendelser).</p> <p>PFS final analyse ved 542 hendelser. OS interimanalyse og final analyse ved 394/492 hendelser.</p>	
<p>Tidsperspektiv resultater</p> <p><i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i></p>	<p>Estimert ferdig desember 2023</p>	<p>Estimert ferdig Juni 2024</p> <p>Se over</p>	
<p>Publikasjoner</p> <p><i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i></p>	<p>https://www.thelancet.com/article/showPdf?pii=S1470-2045%2822%2900284-4</p>	<p>https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2214131?articleTools=true</p>	

9 Igangsatte og planlagte studier	
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	Nei
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	Andre brystkreftindikasjoner: CAPItello-290 og CAPItello-292 . Prostatakreftindikasjoner: CAPItello-280 og CAPItello-281

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon	
<i>Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen</i>	
Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	Kostnad-per-QALY analyse (CUA) i henhold til CAPItello-291. Ettersom capivasertib er en add-on til fulvestrant, vil det være fordelaktig å bruke data fra H2H studien direkte i en CUA. Alpelisib kan også være et relevant anker for en analyse, men det vil være en utfordring med dette legemiddelet som anker for en analyse med en populasjon som tidligere har mottatt CDK4/6i.
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	Totalpopulasjonen fra CAPItello-291 og/eller subgruppe med biomarkør for PIC3KA/PTEN/AKT endring(er).
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	H2H studie – CAPItello-291
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	Primært HRQoL samlet i CAPItello-291
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Legemiddelet har enda ikke godkjent maks AUP. Det antas et pasientantall som beskrevet over.

11 Aktuelt for FINOSE?	
Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	Nei. Det er forskjeller mellom de nordiske landene med hensyn på om behandlinger slik som CDK4/6i og alpelisib har refusjon. Siden PICO er forskjellig mellom landene vil det ikke være hensiktsmessig med en utredning i FINOSE for dette preparatet.

12 Andre relevante opplysninger	
<i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
<p>Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei</p> <p>Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med?</p> <p><i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i></p>	<p>Vi har kontaktet seks ulike klinikere som alle har blitt stilt ett åpent spørsmål per mail, om hvilken behandling de benytter i 2L i dag ved deres sykehus. Ingen av klinikerne har fått betalt for oppdraget. Representerte sykehus er: Innlandet, Kalnes, Ahus, OUS, Drammen og Haukeland.</p>
<p>Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)?</p> <p>Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering.</p> <p>Informasjon og skjema: https://www.sykehusinnkjop.no/om-oss/informasjon-og-opplering/</p>	<p>Nei</p>
<p>Andre relevante opplysninger?</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft--handlingsprogram 2) https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa2214131/suppl_file/nejmoa2214131_protocol.pdf 3) https://www.nyemetoder.no/495fca/siteassets/documents/rapporter/id2019_070_meto devurdering-test_pik3ca-mutasjon_kun-offentlig-versjon_endelig.pdf 4) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/piqray-epar-product-information_no.pdf 5) https://www.nyemetoder.no/metoder/alpelisib-piqray/ 6) https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/ 7) https://www.nyemetoder.no/4a8878/siteassets/documents/rapporter/palbociklib-ibrance_id2018_090-hurtig-metodevurdering_offentligutgave.pdf 8) https://www.nyemetoder.no/4a8886/siteassets/documents/rapporter/ribosiklib-kisquali-id2019_005-og-id2019_007-hurtig-metodevurdering_offentligutgave.pdf 9) https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1526820919306706?via%3Di hub 10) https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5995110/pdf/nihms972317.pdf 11) https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419390945 12) https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2023.1148792/full 13) https://www.nyemetoder.no/4985a2/siteassets/documents/rapporter/id2019_070_alpe lisib_kombinasjonmed-fulvestrant-ved-brystkreft_hurtig-metodevurdering_offentlig-versjon.pdf