

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 17 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjema brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjema 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.

Kontaktinformasjon:

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

Novartis Norge AS

Navn på kontaktperson:

Amarah Dar

Telefonnummer:

93 63 29 65

E-postadresse:

Amarah.dar@novartis.com

Dato og sted:

Oslo, 08.03.2017

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet

Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) og fremskreden systemisk mastocytose (aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med hematologisk neoplasme (SM-ANH), eller mastcelle leukemi (MCL)).

NYE METODER

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Rydapt er en målrettet behandling, og er en multikinasehemmer, som hemmer blant annet FLT3 og KIT. Det er søkt om markedsføringstillatelse i Europa for behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) med FLT3-mutasjon.

Det er også søkt om markedsføringstillatelse for behandling av en sjelden sykdom kalt fremskreden systemisk mastocytose. Ca. 80% av alle med systemisk mastocytose har en ervervet mutasjon i arveanlegget for c-Kit reseptor (KIT D816V mutasjon).

NYE METODER

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?)

I følge handlingsprogrammet for behandling av AML skal pasienter behandles etter følgende strategi:

Når diagnosen AML er stilt er legens første oppgave å ta standpunkt til om pasienten er tjent med intensiv induksjonsbehandling eller ikke. Hos alle pasienter inntil ca. 80 år må man stille seg dette spørsmålet. Første betingelse for langtidsoverlevelse er at pasienten oppnår komplett remisjon. Oppnås dette kan man ha håp om at pasienten kan helbredes med kjemoterapi alene, evt. supplert med allogen stamcelletransplantasjon.

Pasienter opptil 65 år uten alvorlig komorbiditet: Induksjonsbehandling med daunorubicin eller idarubicin kombinert med cytarabin

Aktuell induksjonsbehandling hos pasienter med AML 66-80 år med forventet komplikasjonsdød <30 %: Daunorubicin kombinert med cytarabin

Non-intensiv primærbehandling av pasienter over 65 år: Lavdosert cytarabin. Azacytidin eller decitabin kan være et alternativ

Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon av AML er aktuelt hos pasienter som ikke har lav risiko (<35 %) for residiv. Allogen stamcelletransplantasjon har potensielle alvorlige bivirkninger, med en prosedyrerelatert mortalitetsrisiko (TRM) på 15-20 % i CR1 hos yngre pasienter, mens kjemoterapi har klart lavere TRM, men gir klart større residivrisiko.

Pasienter med intermediær risiko for residiv, med lav komorbiditetsindeks og med lav risiko for transplantasjonsrelatert død kan også være transplantasjonskandidater med familie- eller ubeslektet giver.

Pasienter som har egnet familiegiver og likevel ikke transplanteres i første remisjon, kan være kandidater for allogen stamcelletransplantasjon ved begynnende residiv, og bør derfor følges nøye mens de er i første remisjon.

Referanse: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/akutt-myelogen-leukemi-aml/behandling/hva-er-behandlingsm%C3%A5let>

Rydapt er aktuell for nydiagnostiserte, voksne AML pasienter med FLT3-mutasjon. Det antas at ca 1/3 av AML pasienter har FLT3-mutasjon.

Legemiddelet vil brukes i kombinasjon med eksisterende kjemoterapi behandling og som monoterapi ved vedlikeholdsbehandling.

Rydapt i kombinasjon med standard kjemoterapi har vist å øke overlevelse med 23 % (hazard ratio [HR] = 0.77, P = 0.0074) sammenlignet med kjemoterapi alene. Event free survival (en EFS-hendelse er definert som uteblivelse av komplett remisjon (complete remission/CR) i løpet av 60 dager etter påbegynt behandling, eller tilbakefall eller død uansett årsak) var signifikant høyere i Rydapt-armen versus placebo-armen [HR = 0.79, P = 0.0025 og median 8.0 måneder (95% CI: 5.14, 10.6) vs. 3.0 måneder (95% CI: 1.9, 5.9)] [4]. Se referanse under punkt 13 for detaljert informasjon.

Resultatene vil bli publisert sommeren 2017.

NYE METODER

Fremskreden systemisk mastocytose

Det finnes ingen kurativ behandling av mastocytose. Behandlingsmålet ved systemisk mastocytose (SM) er å redusere symptomer og øke livskvalitet. Fremskreden systemisk mastocytose er en sjelden sykdom med dårlig prognose. Dagens behandling består av steroider, cytostatika og tyrosinkinasehemmer (imatinib).

Rydapt er aktuell for behandling av pasienter som ikke responderer på dagens konvensjonell behandling. Legemiddelet vil brukes som monoterapi.

I den største og lengste prospektive fase II studien gjort på pasienter med fremskreden systemisk mastocytose, har Rydapt vist en responsrate på 60 % (major eller partiell respons, 95% konfidens intervall [CI], 49-70%; $P < 0.001$) hos pasienter med fremskreden systemisk mastocytose. Median overlevelse var 28,7 måneder og median PFS var 14,7 måneder.

Referanse:

<http://www.sjeldnediagnoser.no/?k=sjeldnediagnoser/Systemisk%20mastocytose&aid=12473>

<http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/sjeldne-tilstander/mastcellesykdommer-34202.html>

Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med.* 2016;374(26):2530-2541.

4. Hva gjelder forslaget?	Ja	Nei
En helt ny metode?	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk i klinisk praksis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel	<input checked="" type="checkbox"/>
Medisinsk utstyr/teknologi	<input type="checkbox"/>
Prosedyre	<input type="checkbox"/>
Screening	<input type="checkbox"/>
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	<input type="checkbox"/>
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten	<input type="checkbox"/>

NYE METODER

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

Forskrivningen vil skje av spesialister på sykehus. Det forventes at Rydapt vil finansieres av sykehus da det har ATC-kode L01XE39

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

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

Nei

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

Fagområdet er hematologi. Pasientgruppen er voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi som har FLT3 mutasjon og er egnet for intensiv kjemoterapi. Den andre pasientgruppen er voksne pasienter med fremskreden systemisk mastocytose.

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

Klinisk effekt

Sikkerhet/bivirkninger

Kostnader/ressursbruk

Kostnadseffektivitet

Organisatoriske konsekvenser

Etiske

Juridiske

10. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 8):

1. Er Rydapt en kostnadseffektiv behandling for nydiagnostiserte AML pasienter med FLT3-mutasjon og som bør finansieres av spesialisthelsetjenesten?
2. Bør Rydapt tilbys til pasienter med fremskreden systemisk mastocytose?

NYE METODER

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

AML er den mest utbredte blant akutte leukemier, og har lavest overlevelsesrate. Det er per i dag ingen godkjente målrettede behandlinger for AML. Rydapt er den første målrettede behandlingen som sammen med kjemoterapi har vist å øke overlevelse med 23% sammenlignet med kjemoterapi alene.

Fremskreden systemisk mastocytose er en sjelden og alvorlig sykdom som fører til organskader (f.eks. lever), lave blodverdier og vekttap. Pasienten lider også av systemiske symptomer som pruritus (alvorlig hudkløe). Det er ingen godkjent målrettet behandling for disse pasientene. Bestillerforum bør vurdere om det bør gjøres hurtig metodevurdering for denne indikasjonen da det er en alvorlig sykdom, liten pasientpopulasjon med få behandlingsmuligheter.

Rydapt vil finansieres av de regionale foretakene og man er derfor avhengig av at metodevurdering gjennomføres for at pasientene skal få tilgang til legemiddelet.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Akutt myelogen leukemi er en aggressiv blodkreft. AML er den vanligste formen for akutt leukemi hos voksne, men med lavest overlevelse. Flertallet som får diagnosen er eldre enn 55 år og 5-års overlevelse ligger på omtrent 40 %. FLT3 mutasjonen er en vanlig mutasjon ved AML og har dårligere prognose.

Fremskreden systemisk mastocytose er en sjelden sykdom som fører til organskader, alvorlige symptomer og redusert overlevelse. Sykdommen forekommer for det meste hos voksne mennesker. Median overlevelse er 3,5 år for aggressiv systemisk mastocytose, mindre enn 6 måneder for mastcelle leukemi og 2 år for SM assosiert med hematologisk neoplasme. Sykdommen gir også økt risiko for utvikling av kreft.

Forventet effekt

Rydapt i kombinasjon med kjemoterapi har vist å øke overlevelses med 23% vs kjemoterapi alene (hazard ratio [HR] = 0.77, P = 0.0074) . Medianoverlevelse OS for pasienter i gruppen som fikk Rydapt var 74,7 måneder vs. 25,6 måneder for pasienter som mottok kjemoterapi alene.

Ved fremskreden systemisk mastocytose har Rydapt vist å gi komplett eller partiell respons på 60 % (95% konfidens intervall [CI], 49-70%; P<0.001). Median overlevelse var 28,7 måneder og median PFS var 14,7 måneder. 16 pasienter med mastcelle leukemi hadde en median OS på 9,4 måneder.

Se punkt 13 for detaljert informasjon.

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

AML

Det ble ikke observert statistisk signifikante forskjeller (grad 3 eller høyere) i hematologiske eller ikke-hematologiske bivirkninger mellom kontrollarmen og placebo-gruppen i RATIFY studien. Se punkt 13 for mer detaljert informasjon.

Fremskreden SM

De mest vanlige ikke-hematologiske bivirkningene i fase II studien var kvalme, oppkast og diaré. Grad ¼ ikke-hematologiske bivirkninger var fatigue og diaré. Se punkt 13 for mer informasjon.

NYE METODER

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

30 % av pasienter med AML har FLT3-mutasjonen. Behandlingen er aktuell for nydiagnostiserte pasienter og insidensraten for denne gruppen ligger på mellom 40 og 50 pasienter.

Når det gjelder avansert SM er det anslått at omtrent 10 pasienter vil være aktuelle for behandlingen.

Kilde: NORDCAN, Svensk kreftregister

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Pasienter med AML og fremskreden SM behandles av spesialisthelsetjenesten. Innføring av Rydapt vil ikke føre til økt ressursbruk på sykehusene i særlig stor grad. Konsekvenser for budsjettet vil avhenge av prisen på Rydapt og antall pasienter som vil motta behandling.

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

Ved godkjenning fra Beslutningsforum bør Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer oppdateres.

13. 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.)

Stone, R. M., Mandrekar, S., Sanford, B. L., Geyer, S., Bloomfield, C. D., Dohner, K., Dohner, H. (2015). The multi-kinase inhibitor midostaurin prolongs survival compared with placebo in combination with daunorubicin /cytarabine induction, high-dose consolidation, and as maintenance therapy in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients age 18-60 with flt3 mutations: an international prospective randomized p-controlled double-blind trial (CALGB 10603/RATIFY [Alliance]). *Blood*, 126(6). Hentet fra <http://www.bloodjournal.org/content/126/23/6.abstract>

RATIFY studien blir publisert til sommeren i år.

Gotlib J, Kluin-Nelemans HC, George TI, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-2541. Hentet fra <http://legeforeningen.no/PageFiles/268401/2016GotlibNEJM%20Eff%20and%20saf%20of%20midost%20in%20adv%20syst%20mastoc.pdf>

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

Novartis Norge AS

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

Det forventes av Rydapt vil få MT i Norge oktober 2017.

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

"Klikk her og skriv"

17. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av

NYE METODER

andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Forslagsstiller er ansatt i Novartis