

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

Leverandøren/produsenten 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». Det er frivillig å fylle ut skjemaet.

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](#).

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

Jeg har fylt ut siste punktet «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):

Hvilken metode gjelder det: Adcetris (brentuksimabvedotin)	
Metodens ID nummer*:	ID2019_081
Metodens tittel:	Brentuksimab vedotin (Adcetris) - Indikasjon III - Revurdering

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Takeda AS
Organisasjonsnummer:	980 347 257
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Adcetris (brentuksimabvedotin)
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Janicke Nevjar Tlf: 971 79 242 E-post: janicke.nevjar@takeda.com

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja. Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 15.12.17
Godkjent indikasjon: Behandling av voksne med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst 1 tidligere systemisk behandling.

Er legemidlet i bruk i Norge i dag?
Adcetris er ikke i bruk ved den aktuelle indikasjonen, men er godkjent for bruk av Beslutningsforum, og en veletablert behandling, for andre indikasjoner (se Nye metoder ID-nummer ID2014_002 og ID2017_003)

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?

Adcetris til behandling av Mycosis fungoides/Sézary syndrom er omtalt i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer» (publisert januar 2019) [1]:

«Svært lovende resultater har vært vist i fase II og fase III studier med brentuximab vedotin og det pågår metodevurdering for denne indikasjonen ved residiv av CD30 positive kutane T-cellelymfomer.»

Videre er behandlingen omtalt i europeiske retningslinjer publisert av European Society for Medical Oncology (ESMO) i 2018 [2].

Flere europeiske land har tatt Adcetris i bruk ved den aktuelle indikasjonen. Behandlingen er for eksempel innført i Storbritannia etter anbefaling fra NICE [3] .

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?

Takeda AS er eneste leverandør av Adcetris.

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?

Norsk Lymfomgruppe foreslår å metodevurdere Adcetris til behandling av pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller primært kutant storcellet anaplastisk lymfom etter minst én tidligere behandling. Takeda støtter forslaget om å vurdere Adcetris til behandling av denne pasientgruppen.

Forslaget innebærer en begrensning i pasientpopulasjonen i forhold til medisinsk godkjent indikasjon. CD30+ Mycosis fungoides og primært kutant storcellet anaplastisk lymfom er de to vanligste formene for CTCL, og det var også disse undergruppene som var inkludert i ALCANZA-studien [4].

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?

Dagens behandlingstilbud og norsk klinisk praksis er utførlig beskrevet i punkt 3 i forslaget fra Norsk Lymfomgruppe.

Som Norsk Lymfomgruppe skriver, finnes det ikke dokumentasjon som viser at noen av medikamentene som brukes er bedre enn de andre. Valget av behandling er skjønnsmessig og avhengig av den enkelte onkolog sine preferanser. De skriver videre at remisjon sjelden oppnås og er kortvarig, og de ikke kjenner til studier som viser at behandlingen er livsforlengende.

En studie av Hughes og medarbeidere fra 2015 viste begrenset effektvarighet av de behandlingsalternativer som finnes for CTCL i dag. Median tid til neste behandling (TTNT) på dagens standard behandling ble er vist å være 3,9 måneder [5].

Det er med andre ord behov for en ny og effektiv behandling av disse pasientene.

Øvrige kommentarer

I den første metodevurderingen kritiserte Legemiddelverket flere forhold ved de kliniske studiene utført for Adcetris, og valgte med bakgrunn i dette ikke å vurdere kostnadseffektivitetsberegningene sendt inn av Takeda [6]. Takeda mente, og mener fortsatt, at Legemiddelverkets rapport ikke i tilstrekkelig grad formidler de medisinske gevinstene ved bruk av Adcetris hos pasienter med CTCL. Det er krevende, både å designe kliniske studier med OS som robust endepunkt, og å etablere en robust kostnadseffektivitetsmodell innenfor Legemiddelverkets metodiske krav, for en så liten pasientgruppe som pasienter med CTCL. I forslaget gir Norsk Lymfomgruppe uttrykk for at også de er uenig i enkelte forhold i den tidligere metodevurderingen, og nevner flere forhold knyttet til den kliniske studien.

Som Norsk Lymfomgruppe skriver i sitt forslag, har Takeda nye kliniske data som vil være relevante i en ny vurdering. Dataene kommer fra en oppdatering av ALCANZA-studien, studien som lå til grunn for markedsføringstillatelsen, og også den forrige metodevurderingen.

Nærmere bestemt foreligger data blant annet på progresjonsfri overlevelse (PFS), både for EMA-kriterier (som i den opprinnelige publikasjonen av ALCANZA, og brukt i tidligere metodevurdering), men også ved FDA-kriterier. FDA-kriterier sensurerer annen antineoplastisk tilleggsbehandling uten at progresjon/død foreligger. Sistnevnte adresserer en av innvendingene som ble rettet i den første metodevurderingen.

Det ble også gjort en ny analyse av totaloverlevelse (OS), og sikkerhet og tolerabilitet, som nå har en oppfølging på fem år. I tillegg er det gjennomført en analyse for tid til neste behandling (TTNT), et viktig klinisk endepunkt som ikke ble vurdert i den første metodevurderingen.

Noe av dataene ble lagt frem på ICML-kongressen i Lugano tidligere i år, men Takeda har også data som foreløpig ikke er publisert, og som kan sendes Legemiddelverket ved en ny vurdering. Takeda anser dataene som svært relevante for en ny vurdering da de svarer direkte på deler av den overnevnte kritikken fra Legemiddelverket i den forrige metodevurderingen.

Norsk Lymfomgruppe beskriver dagens valg av behandling som skjønnsmessig. Det foreligger lite dokumentasjon av effekt av dagens behandlingstilbud, og dokumentasjonen som finnes viser begrenset effekt. Det er dermed behov for en ny og effektiv behandling av disse pasientene.

Adcetris er en vel etablert i behandling ved Hodkin lymfom i Norge. De første indikasjonene (tilbakefall av CD30 positiv Hodgkin lymfom og storcellet anaplastisk non-Hodgkin lymfom) ble godkjent av Beslutningsforum tilbake i 2015. I følge en studie publisert i 2019 av Fosså med medarbeidere, fikk 34 pasienter med tilbakefall behandling med Adcetris i perioden

2011-2016 [7]. I 2018 ble Adcetris innført til behandling av voksne pasienter med CD30+ Hodgkin lymfom med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter autolog stamcelletransplantasjon. Denne behandlingen er nå anbefalt i handlingsprogrammet for maligne lymfomer for utvalgte pasienter med ugunstige prognostiske faktorer [1].

Svært få pasienter per år vil være aktuelle for behandling med Adcetris ved kutant T-cellelymfom. I den første metodevurdering estimerte Legemiddelverket 6 pasienter basert på data fra Kreftregisteret. Dette stemmer godt med Norsk Lymfomgruppe sitt anslag på 4-8 pasienter per år. Budsjettvirkningen ved å tilby Adcetris til denne pasientgruppen vil være begrenset, og er anslått av Legemiddelverket til om lag 5 millioner kroner i år fem [6].

Norsk Lymfomgruppe argumenterer i sitt forslag for å gjøre en forenklet metodevurdering. Som vist over er det snakk om en etablert behandling som skal gis til svært få pasienter og med små budsjettkonsekvenser. Dette er i tråd med Legemiddelverkets nylig publiserte kriterier for å gjøre en forenklet vurdering. Det er laget fire løp for metodevurderingene, hvorav det ene omhandler etablerte legemidler hvor det kommer nye indikasjoner med svært få pasienter og små budsjettkonsekvenser.

Med bakgrunn i overnevnte er Takeda derfor enig med Norsk Lymfomgruppe i at det bør gjøres en ny vurdering av Adcetris til behandling av CTCL, og at begrenset antall pasienter og små budsjettkonsekvenser gjør at en form for forenklet vurdering kan være en hensiktsmessig tilnærming nå som Legemiddelverket har åpnet for dette.

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?

Dersom det bestilles en ny metodevurdering, vil Takeda umiddelbart ta kontakt med Legemiddelverket for å avklare hvordan vi best kan bistå deres arbeid med den nye evalueringen.

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)

Takeda AS markedsfører Adcetris i Norge

Asker, 10.09.2019

Takeda AS

Janicke Nevjar

Litteratur:

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer; Helsedirektoratet 2019:
<https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lymfom/forord;jsessionid=420B93793B288C77B5FBD4825B3C71CA?hideme=true>
2. Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019:
<https://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Primary-Cutaneous-Lymphoma>
3. Brentuximab vedotin for treating CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma. Technology appraisal guidance; NICE, 2019: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta577/chapter/1-Recommendations>
4. Prince HM, Kim YH, Horwitz SM et al. Brentuximab vedotin or physician's choice in CD30-positive cutaneous T-cell lymphoma (ALCANZA): an international, open-label, randomised, phase 3, multicentre trial. Lancet 2017.
5. Hughes C, Khot A, McCormat C et al. Lack of durable disease control with chemotherapy for mycosis fungoides and Sézary syndrome: a comparative study of systemic therapy. Blood 2015.
6. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten: Brentuximabvedotin til behandling av pasienter med CD30+ kutant T-celle lymfom etter minst én tidligere behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon. Statens legemiddelverk 2018:
https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/A/Adcetris_t-celle%20lymfom_2018.pdf
7. Fosså A, Smeland K, Fagerli U et al. Brentuximab vedotin in relapsed or refractory classical hodgkin lymphoma: real life experience in Norway 2011–2016. Acta Oncologica 2019.