

Hurtig metodevurdering

Oppsummering av kliniske data,
legemiddelkostnader og
budsjettkonsekvenser

ID2017_053 Rydapt
(midostaurin) til behandling av
fremskreden systemisk
mastocytose

01-07-2019

Statens legemiddelverk

SAMMENDRAG

Legemiddelverket har fått i oppdrag å utføre en hurtig metodevurdering. Oppdraget er løst ved å gjøre en forenklet vurdering, og beskriver tilgjengelig informasjon og kliniske data publisert i vitenskapelige tidsskrifter eller European Public Assessment Report (EPAR), legemiddelkostnader og budsjettkonsekvenser.

Det er hensiktsmessig å se denne vurderingen i sammenheng med metodevurderingen av Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) (ID2017_025).

Formål

Forenklet vurdering av legemidlet Rydapt (midostaurin). Legemiddelverket har ikke formelt vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Rydapt i henhold til ID2017_053 Rydapt (midostaurin) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis Norge AS.

Bakgrunn

Rydapt er et legemiddel til behandling av avansert systemisk mastocytose (ASM –aggressiv systemisk, SM-AHN - Systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasi og MCL – mastcelleleukemi).

Den generelle kliniske effekten ved behandling av avansert systemisk mastocytose er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Prevalensen av avansert systemisk mastocytose i Norge er anslått til ca. 20 pasienter, hvor om lag 5 pasienter er aktuelle for behandling med Rydapt for indikasjonene ASM, SM-AHN og MCL hvert år i Norge. Midostaurin har vært tilgjengelig gjennom et «compassionate use» program i Norge i flere år.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på to enarmede studier der midostaurin har vist effekt ved avansert systemisk mastocytose. Det finnes ingen data som dokumenterer relativ effekt. Det er ingen opplagt komparator til midostaurin. Enkelte legemidler forsøkes i klinisk praksis, men ingen av dem har god dokumentasjon eller markedsføringstillatelse for aktuell indikasjon.

Legemiddelverket mener at effekten er usikker da det mangler relative effektdata.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at avansert systemisk mastocytose er en alvorlig tilstand med dårlig prognose.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da det ikke er sendt inn noen økonomisk analyse, kan ikke absolutt prognosetap (APT) beregnes på bakgrunn av en helseøkonomisk modell. Legemiddelverket mener avansert systemisk mastocytose sannsynligvis er forbundet med et høyt absolutt prognosetap.

Kostnadseffektivitet

Det mangler data på relativ effekt, og ingen helseøkonomisk analyse er innsendt. Legemiddelverket kan derfor ikke beregne kostnadseffektivitet eller vurdere om prioriteringskriteriene er oppfylt basert på innsendt dokumentasjon.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk midostaurin ved behandling av avansert systemisk mastocytose (ASM, SM-AHN og MCL) vil være om lag 16,8 millioner NOK per år i år fem når legemiddelprisen for midostaurin er basert på maksimal AUP inkl. mva. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for AML, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp (LIS).

INNHALDSFORTEGNELSE

SAMMENDRAG.....	2
INNHALDSFORTEGNELSE	4
LOGG	5
ORDLISTE.....	6
1 BAKGRUNN.....	7
1.1 PROBLEMSTILLING.....	7
1.2 AVANSERT SYSTEMISK MASTOCYTOSE	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 BEHANDLING AV AVANSERT SYSTEMISK MASTOCYTOSE.....	8
1.4.1 <i>Behandling med midostaurin.....</i>	<i>8</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>9</i>
2 KLINISKE STUDIER.....	10
2.1 BESKRIVELSE AV RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	10
2.2 STUDIE D2201	10
2.2.1 <i>Resultater.....</i>	<i>11</i>
2.3 STUDIE A2213 (5)	11
2.3.1 <i>Resultater.....</i>	<i>12</i>
2.4 SAMMENLIGNING AV POOLEDE DATA MED HISTORISK KONTROLL.....	12
2.5 BIVIRKNINGER	12
3 INNSPILL FRA KLINISKE EKSPERTER.....	13
4 ØKONOMISK ANALYSE	15
4.1 LEGEMIDDELKOSTNADER	15
4.2 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	16
5 OPPSUMMERING	21
REFERANSER.....	22
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA NOVARTIS	23

LOGG

Bestilling:	<i>ID2017_053 Rydapt (midostaurin) til behandling av fremskreden systemisk mastocytose</i>	
Forslagstiller:		
Legemiddelfirma:	Novartis Norge AS	
Preparat:	Rydapt	
Virkestoff:	midostaurin	
Indikasjon:	Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasi (SM-AHN) eller mastcelleleukemi (MCL): Som monoterapi til behandling av voksne med ASM, SM-AHN eller MCL.	
ATC-nr:	L01X E39	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	03-04-2017	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	26-02-2018	
Klinikere kontaktet for første gang	12-06-2019	
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	07-02-2019	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		
Rapport ferdigstilt:	01-07-2019	
Saksbehandlingstid:	490 dager. Legemiddelverket mottok endelig pristilbud 29-05-2019.	
Saksutredere:	Kristian Samdal Christina Kvalheim	
Kliniske eksperter:	Ingunn Dybedal	
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>		

ORDLISTE

AHNMD	Associated haematological clonal non-mast cell lineage disease (AHNMD)
APT	Absolutt prognosetap
ASM	Aggressiv systemisk mastocytose
AUP	Apotekenes utsalgspris
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MCL	Mastcelleleukemi
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SM-AHN	Systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasi

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Denne forenklaede vurderingen belyser sykdommens alvorlighet, summerer opp resultater fra publiserte studiedata på effekt og sikkerhet, samt mulige budsjettkonsekvenser for behandling med midostaurin ved avansert systemisk mastocytose. Novartis har ikke levert inn modell for å belyse kostnadseffektiviteten til midostaurin til bruk i denne pasientpopulasjonen. Begrunnelsen til Novartis er det svært lave pasientantallet, få kliniske studier, ingen identifisert komparator og ingen sammenlignende studier.

Midostaurin har blitt brukt i Norge til behandling av avansert systemisk mastocytose før innvilgelse av MT gjennom et individuelt pasientprogram der pasientene har fått medikamentet kostnadsfritt. Til nå har 11 norske pasienter blitt behandlet med midostaurin, og fire pasienter står for tiden på behandling.

Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å se denne vurderingen i sammenheng med metodevurderingen av Rydapt (midostaurin) til behandling av FLT3-mutert akutt myelogen leukemi (AML) (ID2017_025).

1.2 AVANSERT SYSTEMISK MASTOCYTOSE

Mastocytose er en sjelden tilstand med økt antall mastceller (en type hvite blodceller) i kroppen. Ved systemisk mastocytose er det nesten alltid opphopning av mastceller i beinmargen, og som regel også i andre organer. Alvorlighetsgrad og hvilke plager som oppstår varierer mye fra person til person (1).

Forekomsten av mastcellesykdom er usikker, men tilstanden er antagelig underdiagnostisert. Nettstedet Orphan.net oppgir 1-9/100 000 for systemisk mastocytose. I Norge vil det si under 500 tilfeller (1).

Mastocytose finnes i to hovedformer: systemisk og kutan. Systemisk betyr at sykdommen påvirker eller gjelder hele kroppen. Ved kutan mastocytose finnes økt antall mastceller kun i huden.

Det finnes flere undergrupper av systemisk mastocytose. For den langt hyppigste varianten, indolent systemisk mastocytose, er forløpet kronisk, med normal forventet levetid. I sjeldne tilfeller antar sykdommen det som kalles fremskredne eller alvorlige former.

Disse tilfellene er forbundet med bestemte blodsykdommer og kan ha et mer aggressivt forløp (1).

Avansert systemisk mastocytose er en undergruppe av den sjeldne sykdommen systemisk mastocytose, som igjen er en undergruppe av mastocytose. Indikasjonen gjelder følgende WHO klasser: Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasme (SM-AHN) og mastcelle leukemi (MCL). På bakgrunn av publikasjoner basert på epidemiologi fra Danmark og Østerrike legger Novartis til grunn at incidens for avansert systemisk mastocytose er ca. 0,06/100.000. Novartis estimerer at om lag 4 pasienter per år er aktuelle for behandling med midostaurin i Norge.

Spesifikke gendefekter er onkogene faktorer i systemisk mastocytose, vanligst er uttrykk av KIT D816V mutasjon.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter vanligvis en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for aktuell pasientpopulasjon. Da det ikke foreligger en modell over pasientenes sykdomsforløp, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av absolutt prognosetap.

Pasienter med avansert systemisk mastocytose har dårlig prognose, med median overlevelse rundt 3,5 år for pasienter med aggressiv mastocytose, 2 år for pasienter med systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasme og mindre enn 6 mnd. for pasienter med mastocytose med mastocytose (2). Da det ikke foreligger noen behandling med kurativt siktemål, tilsier dette at avansert systemisk mastocytose har høy alvorlighetsgrad. I en epidemiologisk studie fra Danmark var gjennomsnittsalder ved diagnose for ASM og SM-AHN ca. 60 år (3). Legemiddelverket mener avansert systemisk mastocytose sannsynligvis er forbundet med et høyt absolutt prognosetap.

1.4 BEHANDLING AV AVANSERT SYSTEMISK MASTOCYTOSE

1.4.1 Behandling med midostaurin

- Indikasjoner
Akutt myelogen leukemi (AML): I kombinasjon med standard kjemoterapi som induksjonsbehandling (daunorubicin og cytarabin) og konsolideringsbehandling (høydose cytarabin), og for pasienter med komplett respons etterfulgt av monoterapi midostaurin som vedlikeholdsbehandling, hos voksne med nylig diagnostisert AML med FLT3-mutasjon.

Aggressiv systemisk mastocytose (ASM), systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasie (SM-AHN) eller mastocytose med mastocytose (MCL): Som monoterapi til behandling av voksne med ASM, SM-AHN eller MCL.

Denne metodevurderingen gjelder kun mastocytose-indikasjonen.

- Virkningsmekanisme (4)
Midostaurin inhiberer både villtype KIT og KIT D819V muterte reseptorer, som finnes hos majoriteten av pasienter med avansert systemisk mastocytose.
- Dosering (4)
ASM, SM-AHN og MCL: Anbefalt dose 100 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte sees eller inntil uakseptabel toksisitet.
- Bivirkninger (4)
ASM, SM-AHN og MCL: Svært vanlige ($\geq 1/10$): Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse. Hjerte/kar: Hypotensjon. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon, infeksjon i øvre luftveier. Luftveier: Dyspné, hoste, pleuraeffusjon, neseblødning. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Undersøkelser:

Hyperglykemi, redusert absolutt lymfocytall, redusert nøytrofilitall, økt totalbilirubin, økt lipase, økt ASAT, økt ALAT, økt amylase. Øvrige: Perifert ødem, fatigue, feber. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Febril nøytropeni. Gastrointestinale: Dyspepsi, gastrointestinal blødning. Hjerne/kar: Hypotensjon, hematom. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Infeksiøse: Pneumoni, sepsis, bronkitt, oral herpes, cystitt, sinusitt, erysipelas, herpes zoster. Luftveier: Orofaryngeale smerter. Nevrologiske: Oppmerksomhetsforstyrrelse, tremor. Undersøkelser: Vektøkning, bloduttredelse, fall. Øre: Vertigo. Øvrige: Asteni, frysninger, ødem. Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Immunsystemet: Anafylaktisk sjokk.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det eksisterer ikke nasjonale retningslinjer for behandling av avansert systemisk mastocytose. Med unntak av allogene stamcelletransplantasjon er det ingen kurativ behandling. Legemidler som forsøkes i varierende grad er: cladribin, interferon, imatinib, dasatinib. Ingen av disse har godkjent indikasjon.

2 KLINISKE STUDIER

Markedsføringstillatelsen for midostaurin er basert på to enarmede åpne studier:

D2201 – fase II studie

A2213 – støttende studie

Studie D2201 er publisert (2), begge studiene er beskrevet i EPAR (5).

2.1 BESKRIVELSE AV RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier er relevante for metodevurderingen.

Tabell 1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, ID nr)	D2201 (fase II) (2, 5) NCT00782067	A2213 (fase II) (5)
Populasjon	Voksne pasienter med aggressiv systemisk mastocytose eller mastcelleleukemi med eller uten AHNMD N=89 (primary efficacy population) N=116 (full analysis set)	Inklusjons- og eksklusjonskriterier som for studie D2201. N=26
Intervensjon	100 mg b.i.d.	100 mg b.i.d.
Sammenlikning/ kontrollarm	Ingen Enarmet, åpen studie	Ingen Enarmet, åpen studie
Primære utfallsmål	ORR (prosent av pasientene klassifisert som bekreftet responder (major response eller partial response) bekreftet av Study Steering Committee)	ORR etter 2 sykluser a 28 dager.
Sekundære utfallsmål	DOR, TTR, PFS, OS, sikkerhet og tolerabilitet, mastcelle infiltrering i beinmarg, endringer i serum tryptasenivå	Farmakokinetikk, OS, DNA mutasjoner, endringer i genekspressjon mm.

2.2 STUDIE D2201

Studie D2201 var en multisenter, enarmet fase II studie som skulle undersøke effekten av midostaurin på pasienter med ASM eller MCL med eller uten assosiert hematologisk neoplasi. Pasientene fikk 100 mg midostaurin (4x 25 mg) to ganger daglig i 28-dagers sykluser inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller annen årsak for å avbryte studien.

I forbindelse med utstedelse av MT, har CHMP har godtatt Novartis' begrunnelse for å utelate komparatorarm i studien. Begrunnelsen var at ASM, SM-AHN og MCL er livstruende sykdom uten etablert god behandling.

116 pasienter ble inkludert i studien (kalt FAS, full analysis set). Av disse ble 89 pasienter inkludert i den primære effektpopulasjonen (PEP).

Årsaken til at de 27 pasientene ble ekskludert fra FAS var at de manglet målbare C-funn (n=14), at C-funnene hadde andre årsaker enn systemisk mastocytose (n=12) eller at hydroksurea ble benyttet innen 1 uke før studiestart (n=1).

2.2.1 Resultater

Overall response rate

Best overall response	PEP (n=89) assessed by SSC (Valent/Cheson criteria) (tabell 62 i EPAR (5))	FAS (n=113) based on IWG-MRT-ECNM criteria (tabell 86 i EPAR (5))
Major response (MR)	40 (44,9 %) (ingen komplett respons)	
Partial response (PR)	13 (14,6 %)	
Stable disease (SD)	11 (12,4 %)	
Progressive disease (PD)	10 (11,2 %)	
Not evaluable	15 (16,9 %)	
ORR	53 (59,6 %)	32 (28,3 %)
95% CI for ORR	[61,4 , 80,9]	[20,2 , 37,6]

Median overlevelse var 28,7 mnd i PEP populasjonen og 33,9 mnd i FAS.

Det foreligger ikke sammenlignende data for effekten av midostaurin for ASM/ SM-AHN/ MCL indikasjonen. I følge EPAR er effektdataene overbevisende sammenlignet med det som er kjent for tilgjengelige (men ikke godkjente) behandlinger. For midostaurin ble det sett en sammenheng mellom varighet av respons, overlevelsesgevinst og reduksjon i mastcellebelastning i beinmarg. Dokumentasjonen for behandlinger som interferon- α og kladribin er svakere, og kommer for det meste fra retrospektive undersøkelser (og noen mindre, enarmede studier).

EPAR angir at det er usannsynlig at de observerte responsene er "spontane", eller at de henger sammen med naturlig sykdomsforløp, siden en relativt langvarig forbedring av C-funn (>12 uker kreves i hht IWG responskriteriene) og varig reduksjon i mastcellebelastning (og serum tryptase) ikke er forventet som en del av et naturlig sykdomsforløp for mastocytose. De observerte responsene ble derfor antatt å være knyttet til behandlingseffekt av midostaurin.

2.3 STUDIE A2213 (5)

Studie A2213 var en fase II proof-of-concept, enarmet studie som skulle undersøke effekt og sikkerhet av midostaurin hos pasienter med ASM/MCL med eller uten assosiert hematologisk neoplasi. Primært endepunkt var ORR (overall response rate) basert på investigator assessment (Valent responskriterier) over de to første sykluser (à 28 dager). Inklusjons- og eksklusjonskriterier var svært like som i studie D2201. Dosering som i studie D2201.

2.3.1 Resultater

Overall responsrate

Best overall response	FAS (n=26) assessed by SSC (Valent/Cheson criteria) (tabell 85 i EPAR (5))
Major response (MR)	13 (50,0 %) (ingen med komplett remisjon)
Partial response (PR)	6 (23,1 %)
Stable disease (SD)	6 (23,1 %)
Progressive disease (PD)	1 (3,8 %)
Not evaluable	0
ORR	19 (73,1 %)
95% CI for ORR	[52,2 , 88,4]

Median overlevelse var 40 måneder.

2.4 SAMMENLIGNING AV POOLEDE DATA MED HISTORISK KONTROLL

Chandesris et al (6) har oppsummert resultatene fra et compassionate use program for avansert SM der en pasientkohort på 28 pasienter fikk 100 mg midostaurin b.i.d. Samme responskriterier ble benyttet som i D2201 studien. Utfallet (overlevelse) ble sammenlignet med 44 pasienter i en historisk kontrollgruppe (fra et tysk pasientregister) som ikke hadde fått midostaurin. Overlevelsen var bedre i midostauringruppen etter en oppfølgingstid på om lag 18 mnd (42,7 % vs. 14,9 %). CHMP anser imidlertid ikke disse analysene som metodisk gode og at de er svært biased i favør av midostaurin.

2.5 BIVIRKNINGER

Ved ASM, SM-AHN og MCL var de vanligste ikke-hematologiske bivirkningene kvalme (79 %), oppkast (66 %) og diaré (54 %). De vanligste grad 3 eller 4 ikke-hematologiske bivirkningene var fatigue (9 %) og diaré (8 %). Ny eller forverret grad 3 eller 4 neutropeni (24 %), anemi (41 %) og thrombocytopeni (29 %) oppsto.

Oppsummering fra SPC:

Svært vanlige ($\geq 1/10$): Gastrointestinale: Kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse. Hjerne/kar: Hypotensjon. Infeksiøse: Urinveisinfeksjon, infeksjon i øvre luftveier. Luftveier: Dyspné, hoste, pleuraeffusjon, neseblødning. Nevrologiske: Hodepine, svimmelhet. Undersøkelser: Hyperglykemi, redusert absolutt lymfocytall, redusert nøytrofiltall, økt totalbilirubin, økt lipase, økt ASAT, økt ALAT, økt amylase. Øvrige: Perifert ødem, fatigue, feber. Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$): Blod/lymfe: Febril nøytropeni. Gastrointestinale: Dyspepsi, gastrointestinal blødning. Hjerne/kar: Hypotensjon, hematom. Immunsystemet: Hypersensitivitet. Infeksiøse: Pneumoni, sepsis, bronkitt, oral herpes, cystitt, sinusitt, erysipelas, herpes zoster. Luftveier: Orofaryngeale smerter. Nevrologiske: Oppmerksomhetsforstyrrelse, tremor. Undersøkelser: Vektøkning, bloduttredelse, fall. Øre: Vertigo. Øvrige: Asteni, frysninger, ødem. Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$): Immunsystemet: Anafylaktisk sjokk.

3 INNSPILL FRA KLINISKE EKSPERTER

Utdrag av innspill fra Ingunn Dybedal, MD, PhD, Overlege Avdeling for blodsykdommer, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet.

Min erfaring med Midostaurin ved avansert systemisk mastocytose.

Totalt har jeg behandlet 11 pasienter med Midostaurin. 9 av pasientene hadde ASM og 1 hadde kronisk MCL. Flere av disse pasientene hadde også AHN. Den eneste pasienten med SSM, som fikk Midostaurin, hadde uttalt organaffeksjon med nesten invalidiserende symptomer og fikk behandling etter råd fra professor Peter Valent, Wien. Alle pasientene fikk diagnosen SM i henhold til WHO klassifikasjonen 2008/2016 (Tabell 1) [Ikke tatt med her, red anm]. Pasienten med SSM hadde 2 B-kriterier (Tabell 1). Pasientene med ASM hadde minst ett C-kriterium (Tabell 1), og pasienten med MCL hadde >20% blaster i benmargen (inngikk i den internasjonale studien med sentral vurdering av benmargen). Den ene pasienten med MCL og 4 pasienter med ASM hadde AHN.

Behandlingstiden ble begrenset til 6 måneder for 2 pasienter som ikke orket å fortsette med Midostaurin pga. uttalt kvalme. Den ene hadde da oppnådd partiell respons mens andre hadde sykdomsprogresjon. Om dosene ble opprettholdt hos den siste pasienten er mer usikkert siden kvalmen var nesten invalidiserende. For de øvrige 6 pasientene (som hadde fått behandling i > 6 måneder) var behandlingstiden med Midostaurin fra 9 måneder til 4 år 9 måneder med median tid 2 år 8 måneder. Det kan bemerkes at en pasient hadde MCL-MDS-KMML (antatt svært dårlig prognose) og at 2 av pasientene med ASM i tillegg hadde AHN. Pasienten med svært avansert SSM ble også inkludert. Behandlingen med Midostaurin vedvarte hos de 6 pasientene inntil sykdomsprogresjon eller død med unntak av hos 2 pasienter der behandlingen ble stoppet trass i særs god effekt pga. ikke tolererbar kvalme. Ifølge litteraturen er median overlevelse ved ASM 3.5 år, for pasienter med SM-AHN 2 år og for MCL <6 måneder (NEJM 2016;374:2531).

3 pasienter med ASM er ikke inkludert i denne oversikten idet de har fått diagnosen i løpet av de 5 siste månedene. De er behandlet i henholdsvis 5 måneder, 2 ½ måned og 1 måned.

Behandlingseffekt. Meget god både subjektiv og objektiv behandlingseffekt vurdert ut fra C-kriteriene (og B kriteriene hos pasienten med SSM) hos 10 av 11 pasienter. Den eneste som ikke hadde effekt, sluttet som nevnt med Midostaurin pga. intens og uholdbar kvalme etter 6 måneder. Den andre pasienten som avsluttet Midostaurin-behandlingen etter 6 måneder oppnådde heller ikke den utmerkede effekten som ble sett hos de øvrige 9 pasientene. Dette betyr at samtlige av de 3 sist inkluderte pasientene, også den som kun er behandlet i 1 måned, har utmerket effekt.

To av pasientene byttet medikasjon etter 2 års behandling med Midostaurin trass i utmerket effekt pga intolerabel kvalme. Det er bare hos pasienten med MCL at det var progresjon av SM under behandlingen med full dose Midostaurin. Flere av de andre døde enten ved transformasjon til akutt myeloid leukemi fra den assosierte hematologiske sykdommen eller av andre ikke-SM-relaterte sykdommer.

Tid til respons varierte fra 3 uker til 6 måneder.

Behandlingsdose: Alle pasientene startet med anbefalt dose Midostaurin 100 mg x2. 4 av pasientene måtte redusere dosen hovedsakelig pga. kvalme, en også pga. hodepine.

Toleransen hos en av pasientene var så lav at denne pasienten selvmedisinerte seg i henhold til symptomer og toleranse med god effekt.

Bivirkninger: Hovedproblem ved Midostaurin var kvalme trass i Ondansetron, Apifran, Haldol og Aloxi.

Jeg lærte i høst at Zyprexa 10 mg vesper kan være utmerket mot kvalme. To av de pasientene som opprinnelig hadde sluttet eller var i ferd med å slutte med Midostaurin pga. kvalme, tåler nå medikamentet godt i nærvær av Zyprexa.

Min vurdering: Midostaurin har rask og god effekt ved ASM og kronisk MCL. Inntil jeg tok i bruk Zyprexa, var Midostaurin-assosiert kvalme et stort problem. Ved bruk av Zyprexa som antiemetikum er det mulig at dette problemet kan bli redusert.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Novartis har ikke levert en helseøkonomisk analyse i forbindelse med midostaurin til behandling av ASM, SM-AHN og MCL. Novartis begrunner dette med at det foreligger mangelfulle relevante kliniske data som kan benyttes i en helseøkonomisk modell. Dette skyldes at den aktuelle pasientpopulasjonen er svært liten og at det er fravær av randomiserte kliniske studier med kontrollgruppe. I tillegg er det begrensede eksisterende behandlingsmuligheter for pasientgruppene og det finnes ingen etablert standardbehandling. Det er derfor problematisk å definere relevant komparator for en helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket ser disse utfordringene, men mener at dette ikke er en tilstrekkelig god begrunnelse for å utelate å belyse relativ effekt. Legemiddelverket vurderer likevel at en helseøkonomisk modell i denne saken trolig er lite egnet som beslutningsgrunnlag da resultatene vil være heftet med for stor usikkerhet.

På bakgrunn av innsendt dokumentasjon er det ikke mulig for Legemiddelverket å vurdere kostnad per QALY, og om prioriteringskriteriene er oppfylt, ved behandling med midostaurin for ASM, SM-AHN og MCL. Legemiddelverket har gjort en forenklet økonomisk analyse som består i å fremstille legemiddelkostnadene relatert til behandling med midostaurin og relevante behandlingsalternativer, samt beregning av potensielle budsjettkonsekvenser. Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig å se denne vurderingen i sammenheng med metodevurderingen av Rydapt (midostaurin) til behandling av akutt myelogen leukemi (AML).

4.1 LEGEMIDDELKOSTNADER

Midostaurin:

Underveis i metodevurderingen har det vært gjennomført prisforhandlinger mellom Sykehusinnkjøp divisjon legemidler (LIS) og Novartis som har resultert i to konfidensielle pristilbud fra Novartis.

I henhold til preparatomtale for midostaurin er anbefalt dose for pasienter med ASM, SM-AHN og MCL 100 mg 2 ganger daglig. Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte sees eller inntil uakseptabel toksisitet (4). Legemiddelpriser for midostaurin basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) samt rabattert pris (LIS AUP) er vist under.

	Pris per pakning (NOK)	Legemiddelkostnad per år per pasient (NOK)
Midostaurin 25 mg 112 stk. maks. AUP inkl. mva.	154 863,30	4 037 507,50
Midostaurin 25 mg 112 stk. LIS AUP inkl. mva.		

Andre legemidler:

Per i dag er det ingen etablert standardbehandling for pasienter med ASM, SM-AHN og MCL. Legemidler som benyttes, brukes utenfor godkjent indikasjon med stor variasjon og uten godt dokumentert effekt. Legemidler som har blitt brukt er blant annet kladribin, interferon alfa, imatinib og dasatinib. I følge kliniker Legemiddelverket har snakket med er behandling med kladribin det mest relevante behandlingsalternativet dersom midostaurin ikke benyttes. Legemiddelverket har derfor benyttet kladribin som alternativ til midostaurin i budsjettberegningene. Kostnadene som er vist under er forenklet og basert på preparatomtaler. Legemiddelkostnadene per år er beregnet med en antatt etterlevelse på 100 % uten dosejusteringer. Legemiddelkostnadene per år er usikre, og representerer kun et grovt anslag av de faktiske kostnadene.

Kladribin (Litak inj.) (ved hårcelleleukemi):

I følge kliniker doseres kladribin ved avansert systemisk mastocytose som ved hårcelleleukemi med 1 syklus hver 28. dag, totalt 6 sykluser. Doseringen er ifølge SPC for Litak: én kur tilført via subkutan bolusinjeksjon med en daglig dose på 0,14 mg/kg kroppsvekt i 5 dager i strekk (7). For en pasient på 75 kg tilsier doseringsanbefalingen for hårcelleleukemi 52,5 mg kladribin per kur/syklus. Legemiddelkostnadene for behandling med 6 sykluser kladribin er vist under.

	Pris per pakning (NOK)	Legemiddelkostnad per år per pasient (NOK)
Litak 2 mg/ml, hetteglass 5 ml (10 mg), maks. AUP inkl. mva.	3 320,58	104 598,20

4.2 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Budsjettvirkningene er basert på innleverte budsjettberegninger fra Novartis. Novartis har ikke levert budsjettkonsekvenser utover spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett (dvs. for andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten eller for helse- og omsorgstjenesten samlet). Legemiddelverket mener en eventuell innføring av behandling med midostaurin for avansert systemisk mastocytose sannsynligvis ikke vil påvirke slike budsjettberegninger i vesentlig grad, og har derfor ikke etterspurt dette.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling:

Novartis har tatt utgangspunkt i epidemiologisk studie av Cohen et al. fra Danmark som anslår prevalens av ASM til 0,09 personer per 100 000 (3). Basert på en befolkning i Norge på 5 299 318 fra 2017 (SSB) har Novartis anslått prevalensen av ASM i Norge til 5 personer. Videre har Novartis justert dette pasientgrunnlaget etter pasienter som har KIT D816V mutasjon basert på en studie av Garcia-Montero et al. fra 2006 (8). På bakgrunn av dette anslår Novartis at antall pasienter som er aktuelle for behandling med midostaurin for ASM er 4 pasienter per år.

Det er lite epidemiologiske data tilgjengelig av ASM i Norge, og Legemiddelverket mener derfor at de epidemiologiske data fra Cohen et al. er relevant i denne metodevurderingen. Foruten ASM omfatter indikasjonen til midostaurin også pasienter med SM-AHN og MCL. Indikasjonen for ASM er ikke begrenset til pasienter med KIT D816V mutasjon og Legemiddelverket mener derfor at ujustert prevalens for ASM anslått til 5 pasienter per år er et mer relevant anslag på antall pasienter med ASM. Studien til Cohen et al. rapporterer også prevalens av SM-AHN og MCL. Siden indikasjonen også inkludere disse pasientgruppene mener Legemiddelverket dette må tas hensyn til i beregningen av det totale antall pasienter som er aktuelle for behandling med midostaurin. Fra Cohen et al. blir samlet prevalens for pasienter med ASM, SM-AHN og MCL på 0,4 personer per 100 000. Basert på befolkningsdata fra 2017 tilsier dette en prevalens av ASM, SM-AHN og MCL i Norge på 21 pasienter. Siden midostaurin har vært tilgjengelig gjennom et «compassionate use» program i Norge i flere år mener Legemiddelverket de fleste pasienter som har vært aktuelle for behandling midostaurin for ASM, SM-AHN og MCL sannsynligvis er fanget opp gjennom «compassionate use». Klinikeren som har behandlet flest pasienter i Norge støttet denne vurderingen. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket basert budsjettberegningene på antall nye pasienter per år som kan forventes å få behandling med midostaurin, hentet fra Cohen et al. Studien til Cohen et al rapporterer data på insidens som indikerer at 3-6 nye pasienter med ASM, SM-AHN, eller MCL per år i Norge. Den kliniske ekspertene Legemiddelverket har vært i kontakt påpekte at ASM, SM-AHN og MCL er underdiagnostisert, men mente at 4-5 nye pasienter per år var et realistisk anslag. På bakgrunn av dette valgte Legemiddelverket et scenario der 5 nye pasienter per år vil få behandling med midostaurin for ASM, SM-AHN og MCL.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med midostaurin samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 2. Dette gjelder for situasjonen der midostaurin besluttes å tas i bruk. Dersom midostaurin ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 3.

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med midostaurin og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom midostaurin tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Midostaurin	5	5	5	5	5
Andre legemidler (kladribin, interferon, dasatinib, imatinib)	0	0	0	0	0

Tabell 3: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med midostaurin og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom midostaurin IKKE tas i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Midostaurin	0	0	0	0	0
Andre legemidler (kladribin, interferon, dasatinib, imatinib)	5	5	5	5	5

Estimat av legemiddelkostnader per pasient:

Midostaurin:

I innsendte budsjettberegninger fra Novartis er gjennomsnittlig behandlingstid med midostaurin anslått til 12 måneder basert studiedata fra Gotlib et al. som viste median behandlingstid på 11,4 måneder (2). Erfaringer fra klinisk praksis i Norge kan tyde på en noe lengre behandlingstid. Den norske klinikerer Legemiddelverket har vært i kontakt med antydnet en gjennomsnittlig behandlingstid på 12-18 måneder, men dette er på bakgrunn av betydelig færre observasjoner enn i studien til Gotlib et al. Legemiddelverket aksepterte derfor en gjennomsnittlig behandlingstid på 12 måneder. I budsjettberegningene fra Novartis er dosering basert på 2 x 100 mg midostaurin per dag. Studiedata fra Gotlib et al viste imidlertid at 65 av 116 pasienter (56 %) i studien fikk redusert dose - hovedsakelig på grunn av bivirkninger. Erfaringer fra klinisk praksis i Norge tilsier at 4 av 11 pasienter (36 %) måtte redusere dosen med midostaurin på grunn av bivirkninger. Legemiddelkostnader basert på anbefalt dosering med 2 x 100 mg midostaurin vil derfor sannsynligvis overestimere kostnadene. Legemiddelverket mener det er vesentlig å ta hensyn til dette i budsjettberegningene og har inkludert doseredusering hos 56 % av pasientene som vist i den kliniske studien i budsjettberegningene. Det var ikke rapportert i studien hvor stor dosereduksjonen var, og en del pasienter økte dosen tilbake til anbefalt dose (21 av 65 pasienter). I mangel på detaljerte data har Legemiddelverket tatt hensyn til dosereduksjon ved å anta at 56 % av pasientene får behandling med 2 x 75 mg midostaurin. Dette gir følgende gjennomsnittlige legemiddelkostnader per pasient per år med behandling med midostaurin:

- Legemiddelpris basert på maksimal AUP inkl. mva.¹: 3 472 256,40 NOK
- Legemiddelpris basert på tilbudt LIS AUP inkl. mva.²: [REDACTED]

Kladribin:

Novartis har i sine budsjettberegninger antatt en årskostnad for behandling av ASM, SM-AHN og MCL med alternative legemidler på 500 000 NOK per år. Novartis har ikke spesifisert forutsetningene som ligger til grunn for dette anslaget annet enn at det inkluderer bruk av kladribin, interferon alfa og stamcellebehandling. Kostnader relatert til stamcellebehandling er ikke relevante for

¹ (0,44*4 037 507,50+0,56*3 028 130,6= 3 472 256,40)

² (0,44*[REDACTED]+0,56*[REDACTED]=[REDACTED])

spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, men heller i spesialisthelsetjenestens totale budsjett. I et slikt perspektiv skulle imidlertid disse kostnadene også vært inkludert som behandlingskostnader for pasienter som får midostaurin. Legemiddelverket har derfor valgt å se bort fra kostnader relatert til stamcellebehandling. Som beskrevet tidligere har Legemiddelverket antatt at midostaurin vil fortrenge bruken av kladribin, og brukt kladribin som sammenligningsgrunnlag i budsjettberegningene. Legemiddelverket har antatt 6 sykluser per pasient for kladribin og avrundet kostnadsanslaget, noe som gir en årskostnad for kladribin per pasient per år på ca. 104 600 NOK.

Tabell 4: Legemiddelutgifter per år (NOK) – dersom midostaurin blir tatt i bruk når legemiddelpriser er basert på maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Midostaurin (Rydapt), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	17 361 282	0	0	0	0
Midostaurin (Rydapt), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		17 361 282	0	0	0
Midostaurin (Rydapt), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			17 361 282	0	0
Midostaurin (Rydapt), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				17 361 282	0
Midostaurin (Rydapt), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					17 361 282

Tabell 5: Legemiddelutgifter per år – dersom midostaurin IKKE blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Kladribin (Litak), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	523 000	0	0	0	0
Kladribin (Litak), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		523 000	0	0	0
Kladribin (Litak), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			523 000	0	0
Kladribin (Litak), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				523 000	0
Kladribin (Litak), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					523 000

Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 6.

Tabell 6: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av midostaurin ved behandling for ASM, SM-AHN og MCL når legemiddelpris er basert på maksimal AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Midostaurin (Rydapt) blir innført	17 361 282	17 361 282	17 361 282	17 361 282	17 361 282
Midostaurin (Rydapt) blir ikke innført	523 000	523 000	523 000	523 000	523 000
Budsjettvirkning av anbefaling	16 838 282	16 838 282	16 838 282	16 838 282	16 838 282

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med midostaurin (Rydapt) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 16,8 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret når legemiddelpris er basert på maksimal AUP inkl. mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for AML, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp (LIS).

Som tidligere beskrevet er midostaurin allerede blitt brukt til behandling av ASM, SM-AHN og MCL. I Legemiddelverkets forenklete budsjettanalyse er dagens bruk av midostaurin ikke inkludert. Tall fra Farmastat viser imidlertid at det bare ble solgt 26 pakninger med midostaurin 25 mg (112stk) i 2018 og at det er solgt 17 pakninger per mai 2019. Med maksimal AUP inkl. mva. tilsvarer dette en omsetning på henholdsvis ca. 4 millioner NOK og 2,6 millioner. Ifølge tilbakemelding fra kliniker står for tiden kun én pasient i Norge på behandling med midostaurin for avansert systemisk mastocytose. Da ASM, SM-AHN og MCL kan være underdiagnostisert i Norge, kan dette føre til at pasientgruppen kan bli større på sikt, og dermed medføre høyere budsjettkonsekvenser.

Budsjettberegningene tar også utgangspunkt i at ingen pasienter vil få midostaurin for ASM, SM-AHN eller MCL dersom det besluttes at midostaurin ikke skal innføres til behandling av disse pasientgruppene. Per i dag er det begrensede behandlingsalternativer for disse pasientene, og legemidlene som benyttes brukes utenfor godkjent indikasjon og uten godt dokumentert effekt. Dersom midostaurin blir brukt til behandling av disse pasientgruppene selv om det besluttes at behandlingen ikke skal innføres i spesialisthelsetjenesten, vil budsjettkonsekvensene være overestimert.

5 OPPSUMMERING

Det eksisterer ikke nasjonale retningslinjer for behandling av avansert systemisk mastocytose. Med unntak av allogen stamcelletransplantasjon er det ingen kurativ behandling. Legemidler som forsøkes i varierende grad er: kladribin, interferon, imatinib, dasatinib. Ingen av disse har godkjent indikasjon.

Markedsføringstillatelsen for midostaurin ved avansert systemisk mastocytose er basert på to enarmede åpne studier med hhv. 116 og 26 pasienter. EMA godtok fravær av sammenligningsarm. Overall responsrate var tilsynelatende god i studiene. I hovedstudien (D2201) var responsraten 59,6 % eller 28,3 % avhengig av hvilke responskriterier som ble benyttet.

Pasienter med avansert systemisk mastocytose har dårlig prognose, med median overlevelse rundt 3,5 år for pasienter med aggressiv mastocytose, 2 år for pasienter med systemisk mastocytose med assosiert hematologisk neoplasme og mindre enn 6 mnd. for pasienter med mastcelleleukemi. Da det ikke foreligger noen behandling med kurativt siktemål, tilsier dette at avansert systemisk mastocytose har høy alvorlighetsgrad.

Behandling med midostaurin medfører økte kostnader i forhold til dagens behandlingspraksis for ASM, SM-AHN og MCL. Novartis har ikke dokumentert relativ effekt av behandling med midostaurin sammenlignet med dagens behandlingspraksis og heller ikke sendt inn en helseøkonomisk analyse. Legemiddelverket kan derfor – på basis av innsendt dokumentasjon - ikke vurdere om merkostnadene ved behandling med midostaurin står i et rimelig forhold til eventuell helsegevinst.

Beregninger av legemiddelkostnader i det femte året etter eventuell innføring av behandling midostaurin for ASM, SM-AHN og MCL tilsier budsjettkonsekvenser på ca. 16,8 millioner NOK når legemiddelprisen for midostaurin er basert på maksimal AUP inkl. mva. Budsjettkonsekvensene i praksis må sees i sammenheng med metodevurderingen av midostaurin for AML, og er belyst i et eget prisnotat fra Sykehusinnkjøp (LIS).

På bakgrunn av at de kliniske studiene som foreligger er gjort uten kontrollgrupper er det stor usikkerhet rundt effekten av midostaurin. Det er også stor usikkerhet i kostnadsanslag og budsjettberegninger da det er vanskelig å anslå pasientgruppens størrelse og behandlingsregime i klinisk praksis.

Statens legemiddelverk, 01-07-2019.

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Kristian Samdal
Christina Kvalheim
saksutredere

REFERANSER

1. Senter for sjeldne diagnoser. Systemisk mastocytose 2018 [24.05.2019]. Available from: <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Systemisk%20mastocytose/12473>.
2. Gotlib J, Kluijn-Nelemans HC, George TI, Akin C, Sotlar K, Hermine O, et al. Efficacy and Safety of Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2530-41.
3. Cohen SS, Skovbo S, Vestergaard H, Kristensen T, Moller M, Bindslev-Jensen C, et al. Epidemiology of systemic mastocytosis in Denmark. *Br J Haematol*. 2014;166(4):521-8.
4. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Rydapt. 2017.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report. Rydapt. Procedure No. EMEA/H/C/004095/0000. 2017.
6. Chandesris MO, Damaj G, Canioni D, Brouzes C, Lhermitte L, Hanssens K, et al. Midostaurin in Advanced Systemic Mastocytosis. *N Engl J Med*. 2016;374(26):2605-7.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale Litak. 2009.
8. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. *Blood*. 2006;108(7):2366-72.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA NOVARTIS

Novartis takker for muligheten til å kommentere på Legemiddelverket sin rapport i forbindelse med en forenklet vurdering av Rydapt til behandling avansert mastocytose (ASM, SM-AHN og MCL, for enkelthetens skyld benevnes alle 3 tilstandene som ASM i dette dokumentet).

Det har ikke vært mulig for Novartis å utarbeide en full legemiddeløkonomisk analyse for ASM. Dette skyldes at det er snakk om en svært liten pasientpopulasjon (maksimalt 4-5 pasienter per år i Norge) samt at det på grunn av et stort medisinsk behov og fravær av legemidler med godkjent indikasjon for ASM kun finnes en-armede studier med Rydapt til denne indikasjonen. Novartis mener derfor at det er riktig å gjøre en forenklet vurdering der det hovedsakelig legges vekt på den medisinske nytten og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket har utarbeidet en god rapport om Rydapt til behandling av ASM. Når det gjelder budsjettanalysen er vi enig med Legemiddelverket at den er forbundet med usikkerhet, men etter vår mening er det sannsynlig at Legemiddelverket har overestimert budsjettkonsekvensene noe. Novartis har gitt Rydapt som «compassionate use» i Norge siden 2012, og vår erfaring er at pasientantallet er noe lavere og gjennomsnittlig dose lavere enn det Legemiddelverket legger til grunn.

Med prisen vi har tilbudt LIS og norske sykehus vil merkostnaden ved å innføre ASM i Norge være helt marginal og kanskje også være kostnadsbesparende (dersom doseringen og pasientantallet fra compassionate use legges til grunn).

ASM pasienter har helt siden 2012 hatt tilgang til Rydapt, og det finnes ingen andre godkjente eller effektive legemidler mot ASM. Sykdommen er assosiert med redusert livskvalitet og en svært dårlig prognose med hensyn på overlevelse. Det norske fagmiljøet har hatt god erfaring med bruk av Rydapt til denne pasientgruppen, og vi håper at Beslutningsforum vil anbefale at denne behandlingen fortsatt kan benyttes i Norge.