

Til Beslutningsforum RHF v/Sekretariat for nye metoder

Kopi:
Statens Legemiddelverk
Legemiddelinnkjøpssamarbeid

Asker, 7. september 2017

Innspill til metodevurdering av Ninlaro (ikksamib)

Takeda innleverte metodevurdering for ikksamib til behandling av myelomatosepasienter med minst ett tidligere tilbakefall den 23. desember 2016. Takeda mottok Legemiddelverkets rapport den 4. juli og ga innspill den 7. juli 2017. Den endelige rapporten fra Legemiddelverket ble oversendt de regionale helseforetakene den 18. juli, mens Takeda mottok endelig rapport først den 25. august 2017.

Dette innspill er våre kommentarer til Legemiddelverkets endelige rapport og deres vurderinger gjort rundt relevansen av myelomatosepasienter med høy cytogenetisk risiko. I tillegg til egne kommentarer har Takeda innhentet klinisk vurdering fra to nasjonale eksperter (Overlege Anders Waage, Avdeling for blodsykdommer, St Olavs hospital og overlege Fredrik Schjesvold, Oslo myelomatosecenter, Rikshospitalet). Deres uttalelser følger vedlagt.

Problemstillinger som Takeda ønsker å belyse

Legemiddelverket har ikke akseptert sub-gruppen «myelomatosepasienter med høy cytogenetisk risiko» som utgangspunkt for en kostnadseffektivitetsberegning. Takeda deler ikke Legemiddelverkets syn i denne saken, og foreslår derfor en ytterligere vurdering i Nye metoder av relevansen av denne høyrisikogruppen, jf. nedenstående punkter:

1. **Relevans av sub-gruppen «myelomatosepasienter med høy cytogenetisk risiko».** Begge de to kliniske ekspertene uttaler at det er et spesielt udekket medisinsk behov for denne gruppen, jf. uttalelse fra Fredrik Schjesvold:

«Dette er en relevant undergruppe spesielt med tanke på prognose, men også med tanke på differensiert behandling. Utsiktene for denne gruppen er betydelig dårligere enn for den resterende populasjonen... Den største utfordringen er at vi ikke har noen medikamenter tilgjengelige som gir gevinst ved tilstedeværelse av disse genetiske endringene i tilbakefallssituasjoner»

2. **Effekt av ikksamib på sub-gruppen «myelomatosepasienter med høy cytogenetisk risiko»:** Iksamib armen hadde en signifikant bedre PFS på 11,7 måneder sammenlignet med kontroll armen (21,4 vs. 9,7 måneder) med en hazard ratio på 0,543 (95% CI: 0,321-0,918; p=0,021)¹.
3. **Statistiske analyser av sub-gruppen «myelomatosepasienter med høy cytogenetisk risiko».** PFS og OS var pre-spesifisert i TOURMALINE-MM1 studien som endepunkt for pasienter med høy cytogenetisk risiko. Som Legemiddelverket skriver, viser resultatene for denne subpopulasjonen en klar trend mot at den medisinske gevinsten synes vesentlig større enn for ITT populasjonen. Forskjellene er vist å være statistisk signifikant for PFS¹. Der er en klar trend mot signifikant forskjellig OS, men data er fortsatt umodne. TOURMALINE-MM1 studien var ikke designet med tilstrekkelig styrke i denne sub populasjonen, men lignende trender er også vist i studier for

¹ Moreau P, et al. N Engl J Med 2016;374:1621-34

andre regimenter mod tilbakevendende myelomatose, som ASPIRE, CASTOR og POLLUX. I vedlagte uttalelse peker Anders Waage på nettopp dette:

«Definerte undergrupper med dårlig prognose vil alltid være interessante med tanke på å finne behandling som kan reversere den dårlige prognosen, og dette er ikke helt klarlagt enda. De fleste større randomiserte studier på nye myelomatosemedikamenter analyserer dette spørsmålet. I de første studiene kom det frem at bortezomib delvis kunne reversere den negative effekten på t(4;14) pasienter (Vista-studien), og dette sammen med bekreftende funn har vi tatt konsekvensen av i retningslinjene for maligne blodsykdommer, versjon 2016, nettgaven s143. Hvis denne translokasjonen blir funnet, anbefaler vi å behandle med bortezomib ved første relapse, hvis dette ikke er brukt i første linje. Første behandling startes oftest før svar på cytogenetiske avvik er kjent, og dette er grunnen til at det er formulert på denne måten. Etter hvert har flere nye medikamenter vist effekt på negative cytogenetiske prognosemarkører, for eksempel pomalidomid, carfilzomib (Sonneveld P, Blood 2016) og ixazomib.»

Det vil alltid være større usikkerhet når pasientpopulasjonene er små, samtidig må en sikre at også disse pasientgruppene får et forsvarlig behandlingstilbud til tross for noe større usikkerhet enn for større populasjoner. Dette omtales blant annet i Helse- og omsorgskomiteens innstilling om små pasientpopulasjoner (Innst. 57 S (2016–2017) kap. 2.4.2):

«Komiteen mener det er forhold knyttet til behandling av små pasientgrupper med alvorlig tilstand som gjør at det kan være relevant å stille andre krav til dokumentasjon av nytte enn for øvrige tiltak. For slike tiltak kan pasientgruppen ofte være for liten til at tradisjonelle kontrollerte studier av effekt kan gjennomføres. Komiteen mener derfor at det kan aksepteres et lavere krav til dokumentasjon for tiltak rettet mot små pasientgrupper med alvorlig tilstand hvor det er vanskelig å gjennomføre kontrollerte studier av effekt.»

4. **Cut-off verdier i forbindelse med måling av høy cytogenetisk risiko:** Sammenlignbare «cut-off verdier» for måling av hvorvidt pasienter skal defineres i høyrisikogruppen, er nødvendig for å kunne vurdere om effekten av iksasomib også vil gjøre seg gjeldende i norsk klinisk praksis. I TOURMALINE-MM I studien ble verdier på 3% og 5% brukt, men eksplorative undersøkelser med «cut-off verdier» på hhv. 20% og 60% viser også samme positive resultater^{2,3}.

Oppsummering

Takeda foreslår at Nye metoder gjør en ny vurdering av om sub-gruppen «myelomatosepasienter med høy cytogenetisk risiko» er egnet for en kostnadseffektivitetsanalyse. Takeda ønsker å inngå prisforhandlinger med sikte på at kostnad per QALY kan komme innenfor et nivå som vurderes som kostnadseffektivt.

Med vennlig hilsen

Takeda AS



Hallstein Husbyn

Direktør, Myndighetskontakt og helseøkonomi

2 vedlegg

² Avet-Loiseau H, et al. EHA 2016, abstract P269

³ Richardson PG, et al. ASCO 2016, abstract P8018