

Innhold

Innhold	1
Metodevurdering av ID2021_036	2
Metode	2
Bakgrunn	4
Klinisk dokumentasjon	5
Metodevurderinger fra andre land	12
Legemiddelkostnader	12
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet	13
Referanser	15
Appendiks 1: Logg	16
Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?	17

Metodevurdering av ID2021_036

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelet Blincyto (blinatumomab). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av blinatumomab ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum for nye metoder. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT) for indikasjonsutvidelsen.

DMP bestilte dokumentasjon til metodevurderingen 22.02.2021 fra rettighetshaver, Amgen. Amgen har imidlertid ikke sendt inn dokumentasjon, og DMP har heller ikke mottatt noen konkret tidsplan for når Amgen estimerer å sende inn dokumentasjon for dette oppdraget. DMPs vurdering tar derfor utgangspunkt i offentlig tilgjengelig informasjon om blinatumomab, med særlig vekt på EMAs vurderinger, samt informasjon som framkommer i en søknad om gruppeunntak fra Barne- og ungdomsklinikken ved Haukeland universitetssjukehus.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	<p>ID2021_036.</p> <p>Oppdrag om metodevurdering ble opprinnelig gitt av Bestillerforum for nye metoder 22.03.2021. Saken ble revurdert av Bestillerforum 23.09.2024, med bakgrunn i mottatt søknad om gruppeunntak i Helse Vest RHF og at Amgen ikke har levert dokumentasjon for en metodevurdering, og oppdraget ble da oppdatert til:</p> <p><i>En metodevurdering, uten en helseøkonomisk analyse, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for blinatumomab (Blincyto) som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi (ID2021_036). Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF.</i></p>
Legemiddelfirma	Amgen Europe B. V.
Preparat	Blincyto
Virkestoff	Blinatumomab
ATC-kode	L01FX07
Aktuell indikasjon	<p>Blinatumomab (Blincyto) er indisert som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL som en del av konsolideringsterapi.</p> <p>Blinatumomab fikk første MT i Norge i 2015, og MT 24.06.2021 for indikasjonsutvidelsen denne metodevurderingen gjelder. Blinatumomab ble tilkjent «<i>orphan</i>» status av EU-kommisjonen (24.07.2009) for behandling av ALL, og aktuell indikasjon faller inn under denne statusen (1).</p>
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	<p>Blinatumomab (Blincyto) er indisert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - som monoterapi til behandling av voksne med CD19-positiv residerende eller refraktær B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Pasienter med Philadelphia-kromosom-positiv B-celleprekursor ALL skal ha mislykkede behandlinger med minst 2 tyrosinkinasehemmere (TKI-er) og ikke ha noen alternative behandlingsvalg. <p><u>ID2015_013</u>: Besluttet ikke innført 13.06.2016 (OBS – den godkjente indikasjonen har senere blitt endret).</p>

	<ul style="list-style-type: none"> - som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL ved første eller andre fullstendige remisjon som er MRD-positiv (<i>Minimal Residual Disease</i>) større enn eller lik 0,1 %. <p><u>ID2019_118</u>: Besluttet innført 22.11.2021, under definerte vilkår.</p> <ul style="list-style-type: none"> - som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år eller eldre med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-celleprekursor ALL etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får residiv etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. <p><u>ID2021_047</u>: Firma har ikke sendt inn dokumentasjon til metodevurdering.</p>
Virkningsmekanisme	<p>Blinatumomab er et bispesifikt, T-celleaktivatormolekyl som binder seg spesifikt til CD19 på overflaten av B-celler og til CD3 på overflaten av T-celler. Det aktiverer endogene T-celler ved å binde CD3 i T-cellerreseptor (TCR)-komplekset med CD19 på benigne og maligne B-celler. Antitumoraktiviteten ved blinatumomab-immunterapi er ikke avhengig av T-celler med spesifikk TCR, eller peptidantistoff som er presentert av kreftceller, men er polyklonalt av natur og uavhengig av humane leukocytantigen (HLA)-molekyler på målceller. Blinatumomab medierer dannelsen av en cytolytisk synapse mellom T-cellen og tumorcellen, og frigjør proteolytiske enzymer som dreper både prolifererende celler og celler i hvilefase. Blinatumomab er forbundet med forbigående oppregulering av celleadhesjonsmolekyler, produksjon av cytolytiske proteiner, frigjøring av inflammatoriske cytokiner og proliferering av T-celler, og resulterer i eliminering av CD19-positive-celler.</p>
Dosering	<p>En enkeltstående behandlingssyklus er 28 dager (4 uker) med kontinuerlig infusjon.</p> <p>Anbefalte daglige doseringer basert på kroppsvekt for pediatriske pasienter:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kroppsvekt ≥ 45 kg (fastdoseringer): 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$ - Kroppsvekt < 45 kg (dosering basert på kroppsoverflateareal): 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{dag}$ (ikke overskrid 28 $\mu\text{g}/\text{dag}$) <p>I preparatomtalen er det angitt at pediatriske pasienter med høyrisiko første residiv B-celleprekursor ALL kan motta én syklus av blinatumomab-behandling etter induksjon og to blokker (sykluser) av konsoliderende cellegiftbehandling.</p>
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	<p>Ja <input type="checkbox"/></p> <p>Nei <input checked="" type="checkbox"/></p>
Annen relevant informasjon	<p>Det har kommet inn søknad til Helse Vest RHF om unntak på gruppenivå for bruk av blinatumomab hos barn (pasienter < 18 år) med høyrisiko residiv av CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL), gitt i forkant av en stamcelletransplantasjon. Doseringen omtalt i søknaden er én syklus blinatumomab, gitt etter induksjons- og første konsolideringsbehandling, ev. maksimalt to sykluser hos selekterte pasienter.</p> <p>DMP bemerker at foreslått bruk i søknaden ikke er helt i samsvar med anbefalt bruk som beskrevet i preparatomtalen til blinatumomab, der det angis at pasientene kan motta én syklus av blinatumomab etter induksjon og to blokker (sykluser) med konsoliderende cellegiftbehandling.</p>
Rabatterte legemiddelpriser	<p>Det foreligger en forhandlet, rabattert legemiddelpris på blinatumomab. Legemiddelkostnader basert på konfidensiell pris vil framkomme av prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.</p>

Bakgrunn

Sykdom

Leukemi (blodkreft) kjennetegnes ved ukontrollert vekst av umodne hvite blodceller (leukocytter) i beinmargen. Sykdommen deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av de ulike celletypene, og begge typer finnes i myelogen og lymfatisk form. Ved akutt leukemi skjer sykdomsutviklingen svært hurtig. Akutt leukemi deles inn i to hovedgrupper, der akutt lymfatisk leukemi (ALL) utgjør den ene av dem (2). Akutt leukemi er den hyppigste kreftformen hos barn, og ALL utgjør cirka 85 % av tilfellene. Kreftcellene utgår fra umodne lymfocytter (forstadier til B- eller T-lymfocytter), i sjeldne tilfeller fra modne B-celler. ALL er vanligst hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. Sykdommen har som oftest en gunstig prognose (3).

Pasientanslag

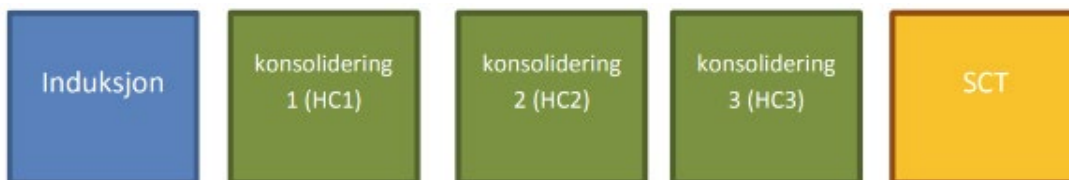
Kreft hos barn og unge er sjelden. I 2023 var det 214 nye tilfeller av kreft hos barn under 18 år i Norge, og av disse var det 54 barn/unge (0-17 år) som fikk akutt leukemi.

Blinatumomab er godkjent for en undertype av B-prekursor ALL, såkalt Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL, hos pediatriske pasienter med høyrisiko første residiv, som en del av konsolideringsterapi. I gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF er det oppgitt at antall pasienter nasjonalt med aktuell diagnose er estimert til 1-2 pasienter årlig.

Dagens behandling

Det foreligger et Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, sist oppdatert i mai 2020 (4). Generelt foregår behandling av ALL etter felles nordiske retningslinjer, og det finnes egne behandlingsprotokoller for ALL hos barn.

Det angis i gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF, at barn med første residiv av B-ALL som oppfyller kriteriene for høyrisiko (HR) residiv, i dag behandles i henhold til en nordisk anbefaling basert på en europeisk protokoll for HR-residiv (IntReALL HR protokoll). Behandlingen består av induksjonsbehandling og tre blokker/sykluser konsoliderende cellegiftbehandling (HC1, HC2 og HC3), eventuelt etterfulgt av stamcelletransplantasjon (se Figur 1).



Figur 1: Dagens standardbehandling (IntReALL HR protokoll) (Kilde: vedlegg til gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF, datert 13.08.2020)

Plassering av blinatumomab i behandlingsalgoritmen

I henhold til anbefalingene i preparatomtalen til blinatumomab (Blincyto), kan pediatriske pasienter med høyrisiko første residiv B-celleprekursor ALL motta én syklus av blinatumomab-behandling etter induksjon og to blokker/sykluser av konsoliderende cellegiftbehandling. Blinatumomab som monoterapi vil med andre ord erstatte tredje blokk/syklus av konsoliderende cellegiftbehandling (HC3).

I gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF er det imidlertid foreslått å erstatte både andre og tredje blokk/syklus av konsoliderende cellegiftbehandling (HC2 og HC3) med en syklus av blinatumomab, i forkant av en stamcelletransplantasjon (se Figur 2).



Figur 2: Forslag om ny standardbehandling i gruppeunntakssøknaden (erstatte HC2 og HC3 med én syklus blinatumomab-behandling før stamcelletransplantasjon) (Kilde: vedlegg til gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF, datert 13.08.2020).

I tillegg er det i gruppeunntakssøknaden foreslått å legge til en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter (f.eks. i påvente av donortilgjengelighet etter første syklus av blinatumomab) (se Figur 3). Dette vil vurderes individuelt og diskuteres i Nasjonal berneleukemigruppe.



Figur 3: Forslag om å legge til en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter, før stamcelletransplantasjon (Kilde: vedlegg til gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF, datert 13.08.2020).

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at blinatumomab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (5, 6), og EU-kommisjonen har innvilget markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen som omtales i denne metodevurderingen (7). Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs vurdering er studie 20120215. Oversikt over studien er presentert i Tabell 2 og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (studie 20120215), oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapporter (EPAR) (5-7)

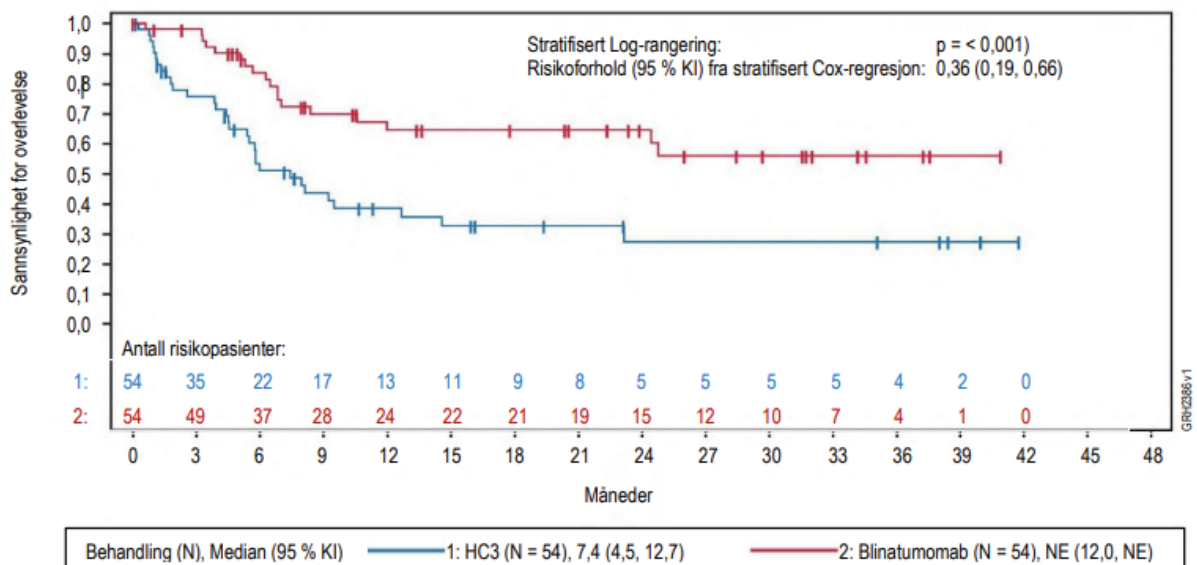
Oversikt over studie 20120215	
Studiedesign	Randomisert (1:1), kontrollert, åpen, multisenterstudie, fase III
Pasientpopulasjon	Pasienter i alderen mellom 28 dager og 18 år, med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ B-celle-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) og som hadde <25 % blaster i beinmargen kunne bli inkludert i studien. Høyrisikopasienter ble definert i henhold til IntReALL-kriterier*, men omfattet også pasienter med MRD-positiv sykdom. Pasientene ble inkludert og randomisert i studien etter å ha gjennomgått induksjonsbehandling og to blokker (sykluser) med konsoliderende cellegiftbehandling.
Intervensjon	Blinatumomab (Blincyto) 15 µg/m ² /dag som kontinuerlig intravenøs infusjon i løpet av 4 uker (én syklus). Maksimal daglig dose skulle ikke overstige 28 µg/dag. Dosejustering var mulig ved bivirkninger.
Komparator	Standard kjemoterapi (SOC), som en tredje syklus med konsoliderende cellegiftbehandling (høyrisikokonsolidering 3, HC3)
Utfallsmål	Primært effektendepunkt: hendelsesfri overlevelse (EFS) Sekundære endepunkt, bl.a.: - totaloverlevelse (OS) - MRD-respons
Sikkerhet	Et viktig sekundært endepunkt var å evaluere sikkerhet (bivirkninger) av behandlingen.

* IntReALL (The International Study for Children and Adolescents with Relapsed ALL): "the high-risk first relapsed ALL patient population is defined as patients with very early relapse (<18 months from initial diagnosis) at any anatomical site, early isolated bone marrow relapse (≥18 months after primary diagnosis and <6 months from completion of front-line therapy)" (5). MRD: minimal restsykdom (minimal residual disease).

Resultater – Effekt (studie 20120215)

Demografi og pasientkarakteristika ved baseline var generelt godt balansert mellom de to behandlingsarmene i studien. Ingen av pasientene hadde tidligere mottatt hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Det ble ikke inkludert pediatriske pasienter under 1-års alder, noe som også gjenspeiler seg i den godkjente indikasjonen. Om lag 70 % av pasientene i studien var i aldersgruppen 1-9 år.

Primært effektendepunkt var hendelsesfri overlevelse (EFS). Rekruttering til studien ble prematurt avsluttet på grunn av effektresultater i blinatumomab-armen ved tidspunkt for første interimanalyse (ca. 50 % av det totale antall EFS-hendelser oppnådd). Studien viste statistisk signifikant forbedring i EFS for pasienter behandlet med blinatumomab sammenliknet med pasienter behandlet med SOC konsoliderende cellegiftbehandling (HR:0,36; 95 % KI: 0,19-0,66; $p < 0,001$) (se Figur 1 og Tabell 3) (datakutt 17.07.2019). Behandlingseffekt i undergrupper av pasienter (f.eks. skilt på alder, tumorbyrde/ MRD-status, tid fra første diagnose til residiv) var generelt i samsvar med resultatene i den totale studiepopulasjonen.



KI = konfidensintervall, HC3 = høyriskokonsolidering 3, N = antall pasienter i analysesettet, NE = ikke evaluerbart.

Figur 4: Kaplan-Meier-urve for hendelsesfri overlevelse (EFS) (datakutt 17.07.2019) (7)

Tabell 3 viser utfyllende effektresultater fra studie 20120215, inkludert de sekundære effektendepunktene totaloverlevelse (OS) og MRD (minimal restsykdom)-respons fra primæranalysen (datakutt 17.07.2019).

Tabell 3: Effekteresultater i pediatrike pasienter med høyrisiko første residiv B-celleprekursor ALL (20120215) (7)

	BLINCYTO (N = 54)	Standard kjemoterapi (N = 54)
Hendelsesfri overlevelse^a		
Hendelser (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Median, måneder [95 % KI]	NE ^b [12,0, NE ^b]	7,4 (4,5, 12,7)
Risikoforhold [95 % KI] ^c	0,36 (0,19, 0,66)	
p-verdi ^d	< 0,001	
Total overlevelse		
Antall dødsfall (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
36-måneders estimat (%) [95 % KI]	81,1 [65,5, 90,2]	55,8 [36,9, 71,0]
Risikoforhold [95 % KI] ^{e,d}	0,43 [0,18, 1,01]	
p-verdi ^{e,f}	0,047	
MRD-respons^g		
Antall MRD-responser, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[95 % KI]	[77,8, 96,6]	[39,2, 68,6]
p-verdi ^{f,i}	< 0,001	

Merk: Effekteresultater fra primæranalyse (data cut-off av 17. juli 2019).

^a EFS-tid er beregnet fra randomiseringstidspunktet til datoen for residiv eller tumorbelastning på $\geq 5\%$ og $< 25\%$ blaster etter å ha oppnådd fullstendig remisjon (CR), manglende evne til å oppnå CR ved slutten av behandlingen, sekundær malignitet eller død på grunn av en hvilken som helst årsak, avhengig av hva som inntreffer først.

^b IE = ikke estimerbart

^c Basert på Cox stratifikasjonsmodell.

^d Oppdatert risikoforhold for OS (data cut-off 14. september 2020) var 0,33 (95 % KI: 0,15 til 0,72).

^e P-verdien ble avledet ved hjelp av en stratifisert log-rank test.

^f Endepunktet ikke formelt testet. P-verdien ikke justert for multiplisitet.

^g MRD-respons (minimal restsykdom) ble definert som MRD av PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: antall pasienter som oppnådde en MRD-respons etter at de hadde en baseline-MRD $\geq 10^{-4}$ eller $< 10^{-4}$; n2: antall vurderte pasienter.

ⁱ P-verdien ble avledet ved bruk av Cochran Mantel Haenszel-test.

Oppdaterte data ble sendt inn til EMA (6). Ved den siste/endelige analysen (datakutt 21.11.2022) var samlet median oppfølgingstid for EFS 51,9 måneder (95 % KI: 47,2-62,1). Hos pasienter som fikk SOC konsoliderende cellegiftbehandling (HC3) var Kaplan-Meier-estimatet for EFS ved 36 måneder på 27,6 % (95 % KI: 16,2-40,3) sammenliknet med 63,3 % (95 % KI: 48,7-74,8) hos pasienter som fikk blinatumomab, og risikoforholdet (HR) var 0,35 (95 % KI: 0,20-0,61).

Median oppfølgingstid for totaloverlevelse (OS) var 55,2 måneder i den totale studiepopulasjonen og var tilsvarende mellom behandlingsarmene. Kaplan-Meier-estimatet for OS ved 36 måneder var 49,0 % (95 % KI: 34,8-61,8) i armen med cellegiftbehandling (HC3) og 80,8 % (95 % KI: 67,3-89,2) i blinatumomab-armen, og risikoforholdet (HR) var 0,33 (95 % KI: 0,16-0,66).

MRD (minimal restsykdom) responsrate var også høyere blant pasientene i blinatumomab-armen sammenliknet med HC3-armen; henholdsvis 93,9 % versus 53,1 % analysert ved bruk av PCR (*polymerase chain reaction*), og 92,6 % versus 60,0 % ved bruk av *flow cytometry*.

Mediantid fra randomisering til stamcelletransplantasjon var tilnærmet lik mellom behandlingsarmene; 1,7 måneder (spredning: 1-4 måneder) i HC3-armen og 1,9 måneder (spredning: 1-3 måneder) i blinatumomab-armen. En numerisk høyere forekomst av allogene HSCT etter baseline ble rapportert i blinatumomab-armen sammenliknet med HC3-armen; 82,5 % av pasientene (47 av 57) i HC3-armen og 94,4 % av pasientene (51 av 54) i blinatumomab-armen. I HC3-armen fikk 68,4 % av pasientene (39 av 57) stamcelletransplantasjon mens de var i komplett remisjon, mens 94,4 % av pasientene (51 av 54) i blinatumomab-armen fikk stamcelletransplantasjon mens de var i komplett remisjon.

Mortalitetsraten 100 dager etter stamcelletransplantasjon var 3,9 % (95 % KI: 1,0-14,8) i blinatumomab-armen og 5,1 % (95 % KI: 1,3-19,0) i HC3-armen.

Kaplan-Meier-estimat for mediantid til død var 1 558,0 dager i HC3-armen (95 % KI: 431,0 dager til ikke estimerbar) og ikke oppnådd i blinatumomab-armen (95 % KI: ikke estimerbar-ikke estimerbar).

Resultater – Bivirkninger (studie 20120215)

Ved siste/endelige analysetidspunkt i studie 20120215 (datakutt 21.11.2022) (6), var gjennomsnittlig behandlingsvarighet for blinatumomab på 27,0 dager (SD: 5,2), og median kumulativ blinatumomab-dose var 419,4 µg/m².

Forekomst av behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser (TEAE; *treatment-emergent adverse event*) er vist i Tabell 4 (datakutt 21.11.2022). Totalt hadde 96,2 % av pasientene (50 av 52) i HC3-armen og alle pasientene (54 av 54) i blinatumomab-armen TEAE.

I HC3-armen var TEAE med en forekomst ≥25 %: stomatitt (53,8 %), anemi (46,2 %), nøytropeni (30,8 %), trombocytopeni (25,0 %) og febril nøytropeni (25,0 %).

I blinatumomab-armen var TEAE med en forekomst ≥25 %: pyreksi (81,5 %), kvalme (42,6 %), hodepine (37,0 %) og oppkast (31,5 %).

Det var flere pasienter i HC3-armen som opplevde TEAE av alvorlighetsgrad ≥3 (82,7 %) sammenliknet med blinatumomab-armen (61,1 %), og detaljer om disse framkommer av Tabell 5. Det var også flere pasienter som opplevde alvorlige TEAE i HC3-armen (46,2 %) sammenliknet med blinatumomab-armen (27,8 %).

Tabell 4: Forekomst av behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser (TEAE; *treatment-emergent adverse events*) i studie 20120215 (Safety Analysis Set) (6)

	HC3 (N = 52) n (%)	Blinatumomab (N = 54) n (%)
All treatment-emergent adverse events - n (%)	50 (96.2)	54 (100.0)
Grade ≥ 3	43 (82.7)	33 (61.1)
Serious adverse events	24 (46.2)	15 (27.8)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product ^a	0 (0.0)	2 (3.7)
Leading to interruption of investigational product ^a	2 (3.8)	6 (11.1)
Treatment-related treatment-emergent adverse events ^b - n (%)	41 (78.8)	45 (83.3)
Grade ≥ 3	33 (63.5)	9 (16.7)
Serious adverse events	15 (28.8)	9 (16.7)
Fatal	0 (0.0)	0 (0.0)
Leading to discontinuation of investigational product ^a	0 (0.0)	2 (3.7)
Leading to interruption of investigational product ^a	2 (3.8)	5 (9.3)

Page 2 of 2

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HC3 = high-risk consolidation 3 chemotherapy; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data.

Grading categories determined using CTCAE version 4.03.

^a Investigational product in the HC3 arm refers to dexamethasone, methotrexate, daunorubicin, erwinase, ifosfamide, asparaginase, and vincristine. Investigational product in the blinatumomab arm refers to blinatumomab.

^b Treatment-related refers to the assessment of the relationship of dexamethasone, methotrexate, daunorubicin, erwinase, ifosfamide, asparaginase, and vincristine in the HC3 arm and to the assessment of the relationship of blinatumomab in the blinatumomab arm.

Source: Table 14-6.1.1.

Tabell 5: Behandlingsrelaterte uønskede medisinske hendelser (TEAE; *treatment-emergent adverse events*) av alvorlighetsgrad ≥ 3 , rapportert hos ≥ 5 % av pasientene i hver av behandlingsarmene i studie 20120215 (Safety Analysis Set) (6)

Preferred Term	HC3 (N = 52) n (%)	Blinatumomab (N = 54) n (%)
Number of subjects reporting grade 3 or above treatment-emergent adverse events	43 (82.7)	33 (61.1)
Anemia	22 (42.3)	8 (14.8)
Mucosal inflammation	0 (0.0)	7 (13.0)
Platelet count decreased	8 (15.4)	6 (11.1)
Neutropenia	14 (26.9)	5 (9.3)
Thrombocytopenia	11 (21.2)	4 (7.4)
Neutrophil count decreased	2 (3.8)	4 (7.4)
White blood cell count decreased	1 (1.9)	4 (7.4)
Pyrexia	0 (0.0)	3 (5.6)
Stomatitis	16 (30.8)	3 (5.6)
Febrile neutropenia	13 (25.0)	2 (3.7)
Aplasia	4 (7.7)	2 (3.7)
Alanine aminotransferase increased	5 (9.6)	1 (1.9)
Leukopenia	3 (5.8)	0 (0.0)
Hepatotoxicity	3 (5.8)	0 (0.0)
Hypertransaminaemia	3 (5.8)	0 (0.0)
Epistaxis	3 (5.8)	0 (0.0)

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = number of subjects in the analysis set; n = number of subjects with observed data.

Coded using MedDRA version 25.1.

Grading categories determined using CTCAE version 4.03.

Source: 14-6.2.5.

Forekomsten av behandlingsrelaterte bivirkninger (TRAE; *treatment-related treatment-emergent adverse event*) var sammenliknbar mellom de to behandlingsarmene; 78,8 % (41 av 52) i HC3-armen og 83,3 % (45 av 54) i blinatumomab-armen. Forekomsten av TRAE av alvorlighetsgrad ≥ 3 var imidlertid høyere i HC3-armen (63,5 %) sammenliknet med blinatumomab-armen (16,7 %). Det samme gjaldt også for alvorlige TRAE; 28,8 % i HC3-armen og 16,7 % i blinatumomab-armen (se Tabell 4).

Det ble ikke observert noen nye sikkerhetssignaler relatert til behandling med blinatumomab i aktuell pasientpopulasjon i studie 20120215. Informasjon i gjeldende preparatomtale for blinatumomab (Blinicyto) forventes å gjenspeile sikkerhetsprofilen til blinatumomab (7).

Av preparatomtalen til blinatumomab (Blinicyto) framkommer det at de alvorligste bivirkningene som kan oppstå under behandling er: infeksjoner (22,6 %), nevrologiske hendelser (12,2 %), nøytropeni/febril nøytropeni (9,1 %), cytokinfrigjøringsyndrom (2,7 %) og tumorlysesyndrom (0,8 %). Og videre at de vanligste bivirkningene er: pyreksi (70,8 %), infeksjoner – uspesifisert patogen (41,4 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (33,4 %), hodepine (32,7 %), kvalme (23,9 %), anemi (23,3 %), trombocytopeni (21,6 %), ødem (21,4 %), nøytropeni (20,8 %), febril nøytropeni (20,4 %), diaré (19,7 %), oppkast (19,0 %), utslett (18,0 %), forhøyet leverenzym (17,2 %), hoste (15,0 %), smittsomme bakteriesykdommer (14,1 %), tremor (14,1 %), cytokinfrigjøringsyndrom (13,8 %), leukopeni (13,8 %), forstoppelse (13,5 %), redusert immunoglobulin (13,4 %), smittsomme virus-sykdommer (13,3 %), hypotensjon (13,0 %), rygg smerter (12,5 %), frysetokter (11,7 %), magesmerter (10,6 %), takykardi (10,6 %), søvnløshet (10,4 %), smerter i ekstremitetene (10,1 %) og smittsomme soppsykdommer (9,6 %).

Ytterligere kliniske data

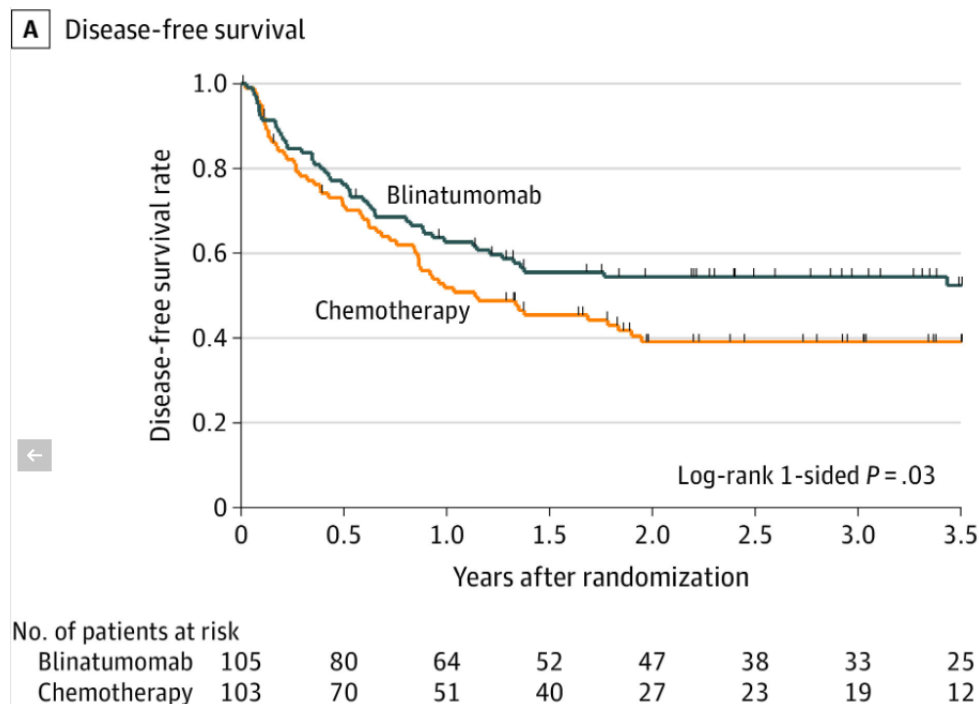
I gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF (med tilhørende vedlegg), er det omtalt en studie som ble gjennomført i regi av Children's Oncology Group (COG); "Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia" (AALL1331) (NCT02101853) (8).

Studien var en randomisert fase III-studie som ble gjennomført ved en rekke sykehus i USA, Canada, Australia og New Zealand, med inklusjon i perioden desember 2014 til september 2019, og oppfølging fram til utgangen av september 2020. Pasienter i alderen 1-30 år med B-celleprekursor ALL og første residiv ble inkludert i studien. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt blinatumomab-behandling eller gjennomgått stamcelletransplantasjon. Alle pasientene mottok innledningsvis 4-uker induksjonskjemoterapi, etterfulgt av konsolideringsbehandling med enten 2 sykluser blinatumomab (n=105) eller 2 sykluser kombinasjonskjemoterapi (n=103), forut for stamcelletransplantasjon (i begge behandlingsgrupper). Primært effektendepunkt var sykdomsfri overlevelse (DFS; *disease-free survival*) og sekundært effektendepunkt var totaloverlevelse (OS). Grenseverdi for statistisk signifikans ble satt til $p < 0,025$ (1-sidig). Blant de 208 pasientene som ble randomisert (median alder 9 år), var det 118 pasienter (57 %) som fullførte den randomiserte behandlingen. Randomisering i studien ble prematurt avsluttet etter anbefaling fra studiens uavhengige data- og sikkerhetskomite ved tidspunktet for en planlagt interimanalyse (datakutt 30.06.2019), uten at stoppkriteriene for effekt eller mangelfull effekt (*futility*) var møtt. Dette var basert på en samlet vurdering av effekt- og sikkerhetsdata i studien, til fordel for blinatumomab, og det ble vurdert at det ikke var hensiktsmessig å fortsette randomisering i studien («*due to loss of clinical equipoise*»). Ved dette tidspunktet hadde 80 av 131 (61 %) forventede hendelser for primært effektendepunkt funnet sted.

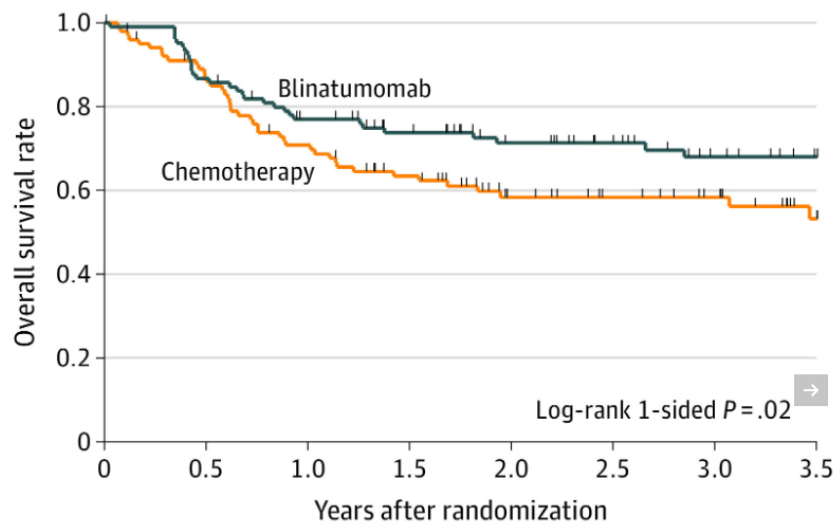
Resultater fra studien viste at etter 2,9 års median oppfølgingstid (spredning: 0-5,6 år), var 2-års DFS på 54,4 % for blinatumomab-armen sammenliknet med 39,0 % for kjemoterapi-armen (HR for sykdomsprogresjon eller død: 0,70; 95 % KI: 0,47-1,03; 1-sidig $p=0,03$) (se Figur 5).

To-års OS var på 71,3 % for blinatumomab-armen sammenliknet med 58,4 % for kjemoterapi-armen (HR for død: 0,62; 95 % KI: 0,39-0,98; 1-sidig $p=0,02$) (se Figur 6).

Av alvorlige medisinske hendelser (SAE) av spesiell interesse, ble følgende rapportert i blinatumomab-armen: infeksjoner (15 %), febril nøytropeni (5 %), sepsis (2 %) og mukositt (1 %), mens tilsvarende i kjemoterapi-armen var: infeksjoner (65 %), febril nøytropeni (58 %), sepsis (27 %) og mukositt (28 %).



Figur 5: Sykdomsfri overlevelse (DFS)

B Overall survival

No. of patients at risk

Blinatumomab	105	91	77	67	56	47	38	32
Chemotherapy	103	86	69	56	40	34	29	17

Figur 6: Totaloverlevelse (OS)

Det ble gjort en post-hoc-analyse for å se hvor stor andel av pasientene som gikk videre til å få stamcelletransplantasjon etter konsolideringsbehandlingen i studien. Resultatene viste at det var 70 % av pasientene i blinatumomab-armen og 43 % av pasientene i kjemoterapi-armen som fikk stamcelletransplantasjon, en absolutt forskjell på 27 % (95 % KI: 15-41).

Konklusjon:

Blant barn, ungdom og unge voksne med høy- og intermedierisiko første residiv B-celleprekursor ALL, ble det ikke vist en statistisk signifikant forskjell i DFS mellom pasienter behandlet med blinatumomab sammenliknet med pasienter behandlet med kjemoterapi, etterfulgt av stamcelletransplantasjon i begge behandlingsgrupper. Tolkningen av studieresultatene er begrenset på grunn av den premature avslutningen av studien og en mulig svekket statistisk styrke for det primære effektendepunktet som følge av dette. Studien viste imidlertid en statistisk signifikant forskjell i OS mellom behandlingsgruppene, til fordel for blinatumomab. Dette kan muligens tilskrives at flere pasienter i blinatumomab-armen gikk videre til stamcelletransplantasjon sammenliknet med pasienter i kjemoterapi-armen. Samtidig synes det å være en gunstigere bivirkningsprofil for blinatumomab-behandlingen sammenliknet med kjemoterapi-behandlingen.

Metodevurderinger fra andre land

DMP har ikke identifisert ferdigstilte metodevurderinger fra andre land som det er naturlig å se hen til, for den aktuelle indikasjonen som gjelder for denne metodevurderingen.

Legemiddelkostnader

Prisinformasjon

Handelsnavn	Legemiddelform	Styrke	Antall beholdere/ mengde per stk.	Maksimal AUP inkl. moms (NOK)
Blinicyto	Pulver til konsentrat og oppløsning til infusjonsvæske (stabilisator), oppløsning	38,5 µg	1 sett: Hetteglass 38,5 µg Hetteglass 10 ml	34 277,30

DMP har gjort en forenklet beregning av legemiddelkostnad per pasient. Doseringen for den aktuelle indikasjonen som gjelder for denne metodevurderingen er basert på fastdosering (µg/dag) for pasienter ≥45 kg og på kroppsoverflateareal (µg/m²/dag) for pasienter <45 kg, men i begge tilfeller skal dosen ikke overskride 28 µg/dag. En enkeltstående behandlingssyklus er 28 dager (4 uker). Ifølge preparatomtalen skal Blincyto administreres som kontinuerlig intravenøs infusjon, gitt ved konstant hastighet ved bruk av en infusjonspumpe i løpet av en periode på 24, 48, 72 eller 96 timer.

Det faktiske forbruket vil kunne variere fra pasient til pasient og DMP presenterer ytterpunktene for legemiddelkostnader med Blincyto basert på anbefalingene i preparatomtalen (dvs. én syklus blinatumomab gitt etter induksjon og to blokker/sykluser av konsoliderende cellegiftbehandling).

Dersom man legger til grunn at det forbrukes ett sett (hetteglass med pulver til konsentrat 38,5 µg) per maksimale døgndose à 28 µg/dag gitt som kontinuerlig infusjon over 24 timer, trengs det 28 hetteglass Blincyto for en behandlingssyklus på 28 dager. Legemiddelkostnad per pasient blir da 959 764 NOK ved bruk av maksimal AUP (inkludert mva.). Dette vil være å anse som den høyeste legemiddelkostnaden for blinatumomab-behandlingen, og inkluderer svinn.

For de minste barna brukes 7,5 µg blinatumomab per dag¹. Dersom infusjonen gis over 96 timer, trengs det et nytt hetteglass hver 4. dag og totalt 7 hetteglass for en behandlingssyklus på 28 dager. Legemiddelkostnaden per pasient blir da 239 941 NOK ved bruk av maksimal AUP (inkludert mva.). Dette vil være å anse som den laveste legemiddelkostnaden for blinatumomab-behandlingen, og inkluderer svinn.

Dersom man legger til grunn den foreslåtte bruken som beskrevet i gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF, er det også der snakk om å gi én syklus av blinatumomab hos majoriteten av pasientene (foreslått ny standardbehandling; se Figur 2), men med mulighet for å gi en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter (se Figur 3). Det er ikke gitt noe anslag på hvor mange pasienter dette kan dreie seg om, men det antas at en slik andre syklus av blinatumomab-behandling kun vil være aktuell for et lite antall pasienter, etter nøye individuell vurdering.

¹ Kroppsoverflate på 0,5 m², og med en dosering på 15 µg/m²/dag tilsvarer dette 7,5 µg/dag blinatumomab.

Salg av legemiddelet

Farmalogg (<https://www.farmalogg.no>) viser at det er et visst salg av blinatumomab, men dette har vært varierende over de siste årene (fra 2019 og fram til i dag), med en topp i 2022 (406 solgte pakninger).

År	Preparatnavn	Antall pakninger		Maksimalprisomsetning*** (NOK)	
2019	Blinicyto	63		2 159 470	
2020	Blinicyto	148		5 073 040	
2021	Blinicyto	192		6 581 242	
2022	Blinicyto	226	406	7 746 670	13 916 584
	Blinicyto Orifarm*	180		6 169 914	
2023	Blinicyto	53	245	1 816 697	8 397 939
	Blinicyto Orifarm*	192		6 581 242	
2024**	Blinicyto	118	133	4 044 721	4 558 881
	Blinicyto Orifarm*	15		514 160	

*Det foreligger parallellimporterte pakninger (MT-innehaver: Orifarm AS), med markedsføringsdato 01.01.2022. Disse har nå MT-status som midlertidig utgått.

**Uttrekk fra Farmalogg 4. september-24.

***Maksimal AUP (inkl. moms) x antall pakninger

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekt og sikkerhet av blinatumomab som monoterapi til behandling av pediatriske pasienter med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) som en del av konsolideringsterapi, ble undersøkt i den åpne, randomiserte, kontrollerte, fase III-studien 20120215. Pasientene ble inkludert og randomisert i studien etter å ha gjennomgått induksjonsbehandling og to blokker (sykluser) med konsoliderende cellegiftbehandling. Pasientene ble randomisert til behandling med enten blinatumomab eller en tredje blokk (syklus) med standard konsoliderende cellegiftbehandling (høyrisikokonsolidering 3, HC3).

Følgende effektdata foreligger fra studie 20120215:

Primært effektendepunkt (hendelsesfri overlevelse; EFS):

- Studien viste statistisk signifikant forbedring i EFS for pasienter behandlet med blinatumomab sammenliknet med pasienter behandlet med HC3 ved primært analysetidspunkt (datakutt 17.07.2019) (HR:0,36; 95 % KI: 0,19-0,66; p<0,001).
- Ved den siste/endelige analysen (datakutt 21.11.2022) var Kaplan-Meier-estimatet for EFS ved 36 måneder på 63,3 % (95 % KI: 48,7-74,8) for pasienter som fikk blinatumomab sammenliknet med 27,6 % (95 % KI: 16,2-40,3) for pasienter som fikk HC3-behandling (HR: 0,35; 95 % KI: 0,20-0,61).

Sekundære effektendepunkter (datakutt 21.11.2022):

- Totaloverlevelse (OS):
 - o Kaplan-Meier-estimatet for OS ved 36 måneder var på 80,8 % (95 % KI: 67,3-89,2) i blinatumomab-armen og 49,0 % (95 % KI: 34,8-61,8) i HC3-armen (HR: 0,33; 95 % KI: 0,16-0,66).
- En høyere MRD-responsrate ble observert i blinatumomab-armen (89,8 %) sammenliknet med HC3-armen (54,2 %).
- Mediantid fra randomisering til stamcelletransplantasjon var tilnærmet lik mellom behandlingsarmene, men en numerisk høyere forekomst av allogene HSCT etter baseline ble rapportert i blinatumomab-armen (94,4 %) sammenliknet med HC3-armen (82,5 %).
- En større andel av pasientene i blinatumomab-armen (94,4 %) fikk stamcelletransplantasjon mens de var i komplett remisjon sammenliknet med pasientene i HC3-armen (68,4 %).

Oppsummert, er det vist en vesentlig forskjell mellom de to behandlingsarmene i studien, i favør behandling med blinatumomab. Også studien som ble gjennomført i regi av Children's Oncology

Group (COG) (AALL1331-studien) gir støtte for disse resultatene, og viser en overlevelsesgevinst for blinatumomab sammenliknet med kjemoterapi gitt som konsolideringsbehandling.

Ressursbruk

DMP har oppsummert legemiddelkostnader forbundet med bruk av blinatumomab til behandling av aktuell pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen. Legemiddelkostnader per pasient avhenger av vekt og kroppsoverflate, fra om lag 240 000 NOK til om lag 960 000 NOK. Kostnadene er basert på maksimal AUP (inkl. mva.), inkluderer legemiddelsvinn, og legger til grunn at en pasient kun vil bli behandlet med én syklus (28 dager) blinatumomab, som erstatning for tredje syklus konsoliderende cellegiftbehandling. Kostnader forbundet med cellegiftbehandling er ikke trukket fra. Legemiddelkostnader for blinatumomab basert på forhandlet, rabattert (konfidensiell) legemiddelpris vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF.

Gruppeunntakssøknaden til Helse Vest RHF anbefaler også én syklus av blinatumomab for majoriteten av pasientene (som erstatning for andre og tredje syklus med konsoliderende cellegiftbehandling), men med mulighet for å gi en andre syklus av blinatumomab-behandling hos selekterte pasienter. Det er ikke kjent hvor mange pasienter dette kan dreie seg om, men det antas at en slik andre syklus av blinatumomab-behandling kun vil være aktuell for et svært lite antall pasienter, etter nøye individuell vurdering.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har derfor ikke beregnet alvorlighetsgrad.

I en tidligere metodevurdering av blinatumomab til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor ALL (ID2015_013), ble det gjort en enkel beregning av forventet tap av leveår som følge av den aktuelle tilstanden. Dette gav et absolutt prognosetap (APT) på over 42,5 leveår. Beregninger av det relative prognosetapet viste et tap på rundt 99 % av forventet antall leveår. Det var ikke mulig å beregne prognosetap i kvalitetsjusterte leveår (QALYs), ettersom det ikke var tilgang på livskvalitetsdata for denne pasientgruppen (9).

Dette prognosetapet kan ikke nødvendigvis overføres til den pediatriske pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, hvor både pasientens alder og prognose skiller seg fra pasientpopulasjonen i den tidligere metodevurderingen. ALL er den vanligste formen for leukemi blant barn og utgjør cirka 85 % av tilfellene. Den er mest vanlig hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. ALL har som oftest en god prognose (10). Ca. 15 % av barn behandlet for ALL vil senere få residiv. Prognosen etter residiv av ALL er dårligere enn ved første gangs behandling, med opp mot 50 % sjanse til helbredelse ved sene residiver, dårligere ved tidlige residiver (4). Pasientene som omfattes av denne metodevurderingen er pediatriske pasienter i alderen ≥ 1 år med høyrisiko første residiv Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-celleprekursor ALL, som er å anse som en svært alvorlig sykdom. Sykdommen er sjelden, og blinatumomab ble tilkjent «*orphan*» status i 2009.

Usikkerhet

Studie 20120215 ligger til grunn for utstedelse av markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjon-utvidelsen, og danner også dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Studien er i seg selv egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og har inkludert komparator som vurderes som relevant hos aktuell pasientpopulasjon. Relativ effekt av blinatumomab sammenliknet med dagens standardbehandling i studiens oppfølgingstid (median oppfølgingstid for OS på 55,2 måneder) er godt dokumentert. AALL1331-studien gir også støtte for disse resultatene.

Amgen har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen, og det er ikke utarbeidet en helseøkonomisk modell som kan benyttes til å estimere kostnadseffektiviteten av behandling med blinatumomab sammenliknet med annen standard konsoliderende kjemoterapi som benyttes i norsk klinisk praksis ved den aktuelle indikasjonen.

Referanser

1. European Medicines Agency (EMA). EU/3/09/650 - orphan designation for treatment of acute lymphoblastic leukaemia 2009 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-09-650>].
2. Institutt for kreftgenetikk og informatikk (Kreftlex). Leukemi (blodkreft) 2024 [Available from: <https://kreftlex.no/Leukemi>].
3. Institutt for kreftgenetikk og informatikk (Kreftlex). Akutt leukemi hos barn 2024 [Available from: <https://kreftlex.no/Barn-akutt-leukemi>].
4. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn. 26.05.2020.
5. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Blincyto (blinatumomab). Procedure No. EMEA/H/C/003731/III/0038. 20.05.2021.
6. European Medicines Agency (EMA). Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006: Blincyto (blinatumomab). Procedure No. EMEA/H/C/003731/P46/014. 12.10.2023.
7. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Blincyto (blinatumomab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_no.pdf].
8. Brown PA, Ji L, Xu X, Devidas M, Hogan LE, Borowitz MJ, et al. Effect of Postreinduction Therapy Consolidation With Blinatumomab vs Chemotherapy on Disease-Free Survival in Children, Adolescents, and Young Adults With First Relapse of B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia". JAMA. 2021;325(9):833-42.
9. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering: Blincyto (blinatumomab) til behandling av voksne med Philadelphia-kromosom-negativ relapserende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Vurdering av innsendt dokumentasjon. 29.04.2016.
10. Kreftforeningen. Leukemi hos barn [updated 26.09.2024. Available from: <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/leukemi-hos-barn/>].

Appendiks 1: Logg

[tekst i klammer] er kolonnenavn i JARVIS

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	24-06-2021
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	22-03-2021 og 23-09-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	Produsent har ikke sendt inn dokumentasjon til denne metodevurderingen
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	N.A.*
Saken tildelt saksutreder(e)	23-09-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	N.A.
Rapport ferdigstilt	16-10-2024
Total tid hos DMP (fra oppdatert oppdrag fra Bestillerforum) ²	23 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	N.A.
Saksbehandlingstid hos DMP³	23 dager
Herunder ⁴ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	N.A.
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	N.A.

* I samråd med Bestillerforum for nye metoder, ble det besluttet at det ikke var aktuelt å rekruttere medisinske fageksperter til denne metodevurderingen. Medisinske fageksperter har derfor heller ikke blitt kontaktet.
N.A: Ikke aktuelt

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Elin H. J. Bjørnhaug	Saksutreder	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Kvalitetssikrer	Enhetsleder
Ingrid Albert	Har godkjent endelig rapport	Lagleder

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

³ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

⁴ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlape.

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).