

Notat

Til:

Helse Nord RHF	Fagdirektør	Geir Tollåli
Helse Vest RHF	Fagdirektør	Bjørn Egil Vikse
Helse Sør-Øst RHF	Fagdirektør	Ulrich Spreng
Helse Midt-Norge RHF	Fagdirektør	Bjørn Inge Gustafsson

Kopi: Sekretariat Bestillerforum v/ Karianne Johansen, Helse Sør-Øst RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler

Dato: 15. november 2023

ID2021_104: Cytarabin og Daunorubicin (Vyxeos Liposomal) til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC) - Revurdering

Bakgrunn

Saken er en revurdering. Det vises til metodevurdering fra Legemiddelverket datert 01.11.2023 samt godkjent preparatomtale. Det vises også til tidligere metodevurderingen fra Legemiddelverket (ID2018_063) datert 14.11.2019, tilhørende prisnotat samt påfølgende beslutning i Beslutningsforum 27.01.2020:

1. Daunorubicin/cytarabin (Vyxeos liposomal) innføres ikke til behandling av voksne personer med nylig diagnostisert, terapirelatert akutt myelogen leukemi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterte forandringer (AML-MRC).
2. Prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert relativ effekt, som er beheftet med betydelig usikkerhet.

Vyxeos er en liposomal formulering av en fast kombinasjon av kjemoterapiene daunorubicin og cytarabin. Kombinasjonen daunorubicin og cytarabin i løs form («3+7») er i dag standardbehandling ved AML for aktuell pasientpopulasjon.

Jazz Pharmaceuticals sendte 25.06.2021 inn forslag om revurdering av metodevurderingen basert på oppdaterte 5-års data og en ny og enklere helseøkonomisk modell. Basert på den revurderte metodevurderingen har Jazz, etter prisforhandlinger, tilbudt ny pris på Vyxeos.



Pristilbud

Jazz Pharmaceuticals har 09.11.2023 etter prisforhandling tilbudt følgende priser:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP inkl. mva.	RHF-AUP inkl. mva.
485703	Vyxeos Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning 44 mg / 100 mg. 1 hetteglass	67 896,50NOK	

Med utgangspunkt i tilbudt RHF-AUP og kroppsoverflate 1,73 hentet fra beregningsmodell i onkologianbudet, vil det med utgangspunkt i dosering hentet fra SPC, gi følgende legemiddelkostnader for første induksjonsbehandling¹. Kostnaden er beregnet med svinn:

Første induksjon: [REDACTED]

Til sammenligning koster i dag intensiv induksjonsbehandling «3+7» (daunorubicin 90 mg/m² daglig i 3 dager, kombinert med cytarabin 200 mg/m² kroppsoverflate/døgn som kontinuerlig døgninfusjon i 7 døgn): [REDACTED]

Det er tidligere gitt inn tilbud for det aktuelle bruksområdet (ID2018_063):

Prisnotat	Datert	Varenummer	RHF-AUP inkl. mva.
1	03.01.2020	485703	

Dette ga følgende legemiddelkostnader forbundet med første induksjonsbehandling:

Første induksjon, med svinn: [REDACTED]

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har beregnet kostnadseffektiviteten av Vyxeos sammenlignet med standardbehandling med løs kombinasjon av daunorubicin og cytarabin (3+7). Beregningene er basert på ny dokumentasjon² fra Jazz samt en ny helseøkonomisk modell. Dette ga følgende resultater:

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	Ca. 760 000 NOK/QALY
Avtalepris mottatt 09.11.2023 uten mva.	

Legemiddelverket har beregnet absolutt prognosetap (APT) til mellom ca. 15 til ca. 18,5 QALY for den aktuelle pasientpopulasjonen gitt dagens standardbehandling.

¹ Dette er tilsvarende beregninger som ble presentert i det første prisnotatet for Vyxeos i forbindelse med ID2018_063.

² Ny dokumentasjon består i studiedata med lengre oppfølgingstid fra Studie 301, den samme studien som også lå til grunn ved forrige metodevurdering.



Resultatene i metodevurdering av (ID2021_104) er basert på en annen helseøkonomisk modell enn den som ble benyttet i den første metodevurderingen (ID2018_063). Det er den samme kliniske studien som ligger til grunn for vurdering av relativ effekt som i den forrige metodevurderingen. Den nye helseøkonomiske modellen estimerer en vesentlig forbedret helsegevinst ved behandling med Vyxeos sammenlignet med behandling med daunorubicin og cytarabin (3+7) enn det som ble modellert i den opprinnelige modellen. I den nye metodevurderingen skriver Legemiddelverket at usikkerheten i resultatene er redusert ved at Jazz har sendt inn en enklere helseøkonomisk modell og benyttet framskrivning av effektdata basert på Kaplan-Meier kurver som inkluderer oppdaterte data for 5-års overlevelse.

Det er likevel to vesentlige usikkerhetsmomenter i resultatene som ikke er redusert i revurderingen, da disse skyldes studiedesignet til Studie 301. Legemiddelverket skriver:

«Vyxeos liposomal (CPX-351) er sammenlignet direkte med relevant komparator i en åpen, randomiserte fase 3 studie med modne overlevelseshdata. Det at studien var åpen og at det ikke var predefinert felleskriterier for hvilke pasienter som gikk videre til stamcelletransplantasjon (HSCT) kan ha ført til seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for Vyxeos liposomal (CPX-351). To medisinske fagekspertene påpeker at det er benyttet en lavere dose kjemoterapi i komparatorarmen sammenlignet med norsk klinisk praksis. Hvilke pasienter som har gått videre til stamcelletransplantasjon og dosering av kjemoterapi fører til usikkerhet i effektstørrelsen i den kliniske studien samt overførbarheten til norsk klinisk praksis.»

Seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for Vyxeos og lavere dosering av 3+7 i studien enn det som benyttes i klinisk praksis kan medføre at helsegevinsten ved behandling med Vyxeos er overestimert i forhold til behandling med 3+7. Kostnad per QALY er i så fall underestimert.

Legemiddelverket skriver også: «Det er knyttet noe usikkerhet til det modellerte platået i langtidsoverlevelsen. Denne usikkerheten belyses ved å benytte generalisert gamma til å framskrive overlevelse i begge armene som resulterer i et mer pessimistisk, men plausibelt scenario. Som forventet øker IKER ved bruk av denne funksjonsformen fordi helsegevinsten blir lavere» En scenarioanalyse belyses dette, og viser at ICER øker med ca. 100 000 NOK per QALY i Legemiddelverkets hovedscenario når man legger til grunn framskrivning av OS basert på generalisert gamma i begge armer.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett med utgangspunkt i at 29 pasienter er aktuelle for behandling med Vyxeos hvert år. Dette gir følgende budsjettberegninger:

Pris	Budsjettkonsekvenser
Maks AUP inkl. mva.	Ca. 18 millioner NOK
Avtalepris mottatt 09.11.2023 inkl. mva.	

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom Vyxeos får positiv beslutning i Beslutningsforum 11. desember 2023, kan legemidlet tas i bruk fra 1. februar 2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.



Informasjon om refusjon av cytarabin og daunorubicin (Vyxeos) i andre land

Sverige: Ingen tilgjengelig informasjon.

Danmark: Innført i april 2019 (før overgang til bruk av kostnad-per-QALY-analyse som beslutningsgrunnlag).

Lenke: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/d/daunorubicin-cytarabine-vyxeos-hojrisiko-akut-myeloid-leukaemi>

Skottland (SMC): Innført i mars 2019. Basert på en kostnad-per-QALY analyse.

«following a full submission assessed under the end of life and ultra-orphan medicine process:

liposomal formulation of daunorubicin/cytarabine (Vyxeos®) is accepted for use within NHSScotland.

Indication under review: The treatment of adults with newly diagnosed, therapy-related acute myeloid leukaemia (AML) or AML with myelodysplasia-related changes. In a randomised phase III study, in adults (aged 60 to 75 years) with high risk AML, liposomal daunorubicin/cytarabine improved overall survival when compared with a standard of care regimen.

This SMC advice takes account of the benefits of a Patient Access Scheme (PAS) that improves the cost-effectiveness of liposomal daunorubicin/cytarabine. This advice is contingent upon the continuing availability of the PAS in NHSScotland or a list price that is equivalent or lower.»

Lenke: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/liposomal-formulation-of-daunorubicin-cytarabine-vyxeos-full-smc2130/>

England (NICE/NHS): Innført i desember 2018. Basert på en kostnad-per-QALY analyse.

«Liposomal cytarabine–daunorubicin is recommended, within its marketing authorisation, as an option for untreated therapy-related acute myeloid leukaemia or acute myeloid leukaemia with myelodysplasia-related changes in adults. It is recommended only if the company provides it according to the commercial arrangement.»

Lenke: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta552>

Oppsummering

Denne saken er en revurdering av en tidligere metodevurdering (ID2018_063).

Med tilbudt pris blir ICER [redacted] når Vyxeos sammenlignes med 3+7. Det er beregnet et APT for den aktuelle pasientpopulasjonen på mellom ca. 15 til ca. 18,5 QALY.

Legemiddelverket peker på at det ikke var predefinert felleskriterier for hvilke pasienter som gikk videre til stamcelletransplantasjon (HSCT) i Studie 301, og at dette kan ha ført til seleksjonsbias i transplantasjonsrate til fordel for Vyxeos. I studien er det også benyttet lavere dose kjemoterapi i komparatorarmen sammenlignet med norsk klinisk praksis. Dette fører til usikkerhet i effektstørrelsen i den kliniske studien samt overførbarheten til norsk klinisk praksis.



Legemiddelverket skriver også at valg av framskrivningskurve har betydning for resultatene, og har vist betydningen av dette i en scenarioanalyse.

Budsjettkonsekvenser med tilbudt pris på Vyxeos er beregnet til [REDACTED]

Dersom Vyxeos får positiv beslutning i Beslutningsforum 11. desember 2023, kan legemidlet tas i bruk fra 1. februar 2024, da ny pris kan gjelde fra denne datoen.

Anne Marthe Ringerud
Fagsjef

Kristian Samdal
Fagrådgiver

Prosess		
Sykehusinnkjøp mottatt underlag til forhandlingene fra Legemiddelverket	07.09.2023	Endelig rapport mottatt 02.11.2023
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	28.09.2023	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt hos Sykehusinnkjøp HF	09.11.2023	
Prisnotat ferdigstilt av Sykehusinnkjøp HF	15.11.2023	
Saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp HF	70 dager hvorav 43 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma, og hvorav 57 dager i påvente av endelig metodevurderingsrapport. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 6 dager.	