

# Forslag om nasjonal metodevurdering

## Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet [før innsending](#).  
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av):
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» («link») (kryss av):

## Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Norsk Lymfomgruppe

Navn på kontaktperson:

Alexander Fosså

Telefonnummer:

22934000/47676881

E-postadresse:

aff@ous-hf.no

Dato og sted:

Oslo, 11.6.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

\*Denne kan endres under den videre behandlingen i systemet for Nye metoder:

Brentuksimab vedotin til behandling av pasienter med CD30+ Mycosis fungoides eller kutant storcellet anaplastisk T-celle lymfom etter minst én tidligere behandling

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Immunkonjugatet brentuximab vedotin (BV) har vist effekt ved CD30+ lymfomer, spesielt ved Hodgkin lymfom og systemisk storcellet anaplastisk lymfom (ALCL) i forskjellige faser av disse sykdommene. Det er godkjent av Beslutningsforum for flere indikasjoner i forløpet av disse lymfomtypene. Samme metode (BV gitt intravenøst med 1,8 mg/kg over 30 minutter, gjentatt hver 3. uke til maksimalt 16 infusjoner) søkes her tillatt brukt for CD30 + tilfeller av Mycosis fungoides (MF) og CD30+ primært kutant storcellet anaplastisk lymfom (pkALCL) etter svikt på en eller flere tidligere linjer av systemisk behandling.

3. Kort beskrivelse av dagens tilbud (Hvilken metode(r) brukes nå? Status for metoden (gir kurativ behandling, forlenget levetid etc.) Vil metoden som foreslås vurdert erstatte eller komme i tillegg til dagens tilbud?)

Mycosis fungoides er den hyppigere av de to sykdommene. Denne rammer om lag 15 pasienter i Norge i året, oppfattes som en kronisk og langvarig sykdom med median overlevelse over 10 år, en sykdom mange dør med og ikke av. Sykdommen kjennetegnes av vanskelig håndterbart og ofte skjemmende hudutslett, kløe, sårddannelser og infeksjoner. Den vil ofte progrediere over tid og kunne ramme lymfeknuter, indre organer, benmarg og blod (primær eller sekundært Sezary syndrom). MF vil primært behandles av hudleger med lokale behandlinger (steroider) og lysbehandling (TL-1 og PUVA). Pasienter med tumorstadier av sykdommen vil kunne ha nytte av lokal strålebehandling. Noen vil kunne ha nytte av helbud elektron bestråling. Pasienter som primært har eller over tid utvikler mer utbredt sykdom og som har manglende effekt av lokalbehandling, er aktuelle for systembehandling. På dette stadiet har pasienten ofte en kortere forventet overlevelse, kanskje bare 3-5 år. Her brukes oftest interferon, bexaroten, gemcitabin, metotrexat, almemtuzumab eller chlorambucil i Norge i dag, internasjonalt har også vorinostat vært brukt siste år. Ved manglende respons eller raskt residiv vil andrelinje behandling (som da er komparatoren i metodevurderingen for BV) kunne involvere de samme systembehandlingene dersom disse ikke har vært brukt før. Det foreligger ingen dokumentasjon på at noen av disse medikamentene er bedre enn de andre, og valget er ganske skjønnsmessig og avhengig av den enkelte onkologs preferanser. Målet er å oppnå en remisjon i huden og symptomlindring, som vanligvis oppfattes å bedre pasientenes livskvalitet. Remisjon oppnås sjelden, anslagsvis i maksimalt 10-20 % av tilfellene og er oftest kortvarig, under 6 mnd. Vi kjenner ikke til at behandlingen er livsforlengende, slike studier foreligger ikke.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt ny og innovativ metode	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En sammenligning mellom flere metoder	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Er metoden tatt i bruk?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Er metoden relevant for utfasing?



"Klikk her og beskriv. Inkluder også utfyllende opplysninger om eventuell bruk av metoden"

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket\*

\*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket

Prosedyre

Screening

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten

Annet (beskriv)

Andrelinje systemisk behandling for pasienter med CD30 + MF eller pKALCL. BV er utviklet av Takeda som har stått ansvarlig som sponsor for fase III-studien ALCANZA som viser effekt av metoden.

6. Metodens bruksområde:

- Forebygging
- Utredning og diagnostikk
- Behandling
- Rehabilitering
- Spesialisthelsetjenesten
- Primærhelsetjenesten

Se ovenfor

7. Finansieringsansvar Ja      Nei

- Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?
- Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?

BV er et typisk intravenøst legemiddel applisert på sykehus, fortrinnsvis poliklinisk i onkologiske eller hematologiske avdelinger, da lett appliserbart.

8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? Ja      Nei

- 

Beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk og behandling av maligne lymfomer» for andre etablerte indikasjoner.

9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja      Nei

- 

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

10. Hvilke fagområde(r) gjelder metoden, og hvilke pasienter berøres? (Får metoden evt. også konsekvenser for andre grupper (som personell, pårørende?))

Berørte fagområder er onkologi og hematologi med ansvar for lymfompasienter med kutan utbredelse. Kunnskap om metoden bør også foreligge innen dermatologi, både hos privatpraktiserende og ved sykehusavdelinger, da disse kan tenkes å henvise pasienter til systembehandling med BV.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet

- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Pasientgruppe: Pasienter med CD30+ MF med svikt på en linje av tilgjengelige systembehandlinger er her den største gruppen. Pasienter med CD30+ primært kutant anaplastisk storcellet lymfom er den andre. Begge, men spesielt MF, er en alvorlig, kronisk og svært plagsom sykdom med store hudproblemer, og i den fasen der de når behovet for systembehandling, ofte svært redusert livskvalitet pga utslett, kløe, sårdannelser, infeksjoner og smerter. Intervensjon: Brentuximab vedotin applisert på samme måte som i andre indikasjoner, og utbredt klinisk erfaring med applikasjon, bivirkninger og håndtering av disse foreligger fra etablerte indikasjoner. Comparator: For begge grupper av pasienter gjelder at disse er sjeldne, og at det ikke foreligger gode studier tidligere som beskriver effekt av tilgjengelig standardbehandling. Per i dag oppfattes standard behandling som lite effektiv basert på fase II studier fra tidligere, studier vi vet har en tendens til å overvurdere effekter hva angår responsrater. To randomiserte studier, ALCANZA og senere MAVORIC-studien for Mogamulizumab, danner et realistisk grunnlag for hva standard behandling kan oppnå. Det er ikke rimelig å kritisere studiene for valg av comparator, disse er ofte basert på et kompromiss mellom flere land og sentra, og det foreligger ingen dokumentasjon som tilsier at det ene er bedre enn det andre. Outcome: Primært mål i behandlingen ved en slik kronisk indolent lymfoproliferativ lidelse er å oppnå en remisjon. All erfaring tilsier at det er vesentlig for livskvaliteten å oppnå en remisjon og derav symptomlindring. Viktig er at denne varer lengst mulig, målt som progresjonsfri overlevelse (PFS). Pga. sjeldenhet og lang naturlig total overlevelse (OS) er det lite tenkbart å måle effekt på overlevelse, selv om en ikke skal utelukke at slikt kan inntreffe. Nyere data fra ALCANZA studien forventes fremlagt på International Conference on Malignant Lymphoma (IMCL) i Lugano i juni 2019.

13. Gi en kort begrunnelse for hvorfor det er viktig at metodevurderingen som foreslås bør gjennomføres:

BV brukt ved CD30+ kutane T-celle lymfomer er tidligere vurdert av Legemiddelverket. Når det nå åpnes for forenklete metodevurderinger av legemidler med etablert markedsføringstillatelse, utvidet bruk til mindre pasientgrupper og lav budsjettmessig betydning, mener vi i Norsk Lymfomgruppe at metoden må revurderes under denne paraplyen. Dette gjør det også mulig å imøtegå svakheter og usikkerheter i metodevurderingen fra SLV tidligere. Vi mener også at man her innenfor regelverket kan revurdere en metode som nettopp vil ha vanskeligheter i en full metodevurdering pga. sykdommens kroniske forløp og deres sjeldenhet.

14. Kommenter metoden som foreslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Pasienter med svikt på minst en tidligere systemisk behandling

Forventet effekt

Tydelig økt responsrater (over firedobling) i forhold til definerte responskriterier og minst 4 måneders varighet. Nær femdobling av PFS.

Sikkerhet

BV brukt i andre lymfomtyper har en etablert og velkjent risikoprofil. Det anses som et vel tolerabelt medikament. Fagmiljøene vet å håndtere de vanlige (neutropeni og nevropati) og mer sjeldne bivirkningene.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

4-8 per år. Som kliniske eksperter innen fagfeltet anslår vi at pasienter vil behandles med 4 doser, og ved mangel på respons avsluttes behandlingen. Ved respons vil den kontinueres til maksimalt 16 doser, men sjelden til fulle 16 basert på hva vi har etablert av praksis ved andre indikasjoner. Medikamentet vil nok prioriteres for bruk som en bro til en allogen stamcelletransplantasjon med varig kurasjon som mål. Dette vil være svært få pasienter uten mulighet for en egen metodevurdering.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Legemiddelverket har tidligere anslått at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk BV ved behandling av CD30+ kutant T-celle lymfom vil være om lag 5 millioner NOK per år i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer, evt. utarbeidelse av nye

Dersom godkjent av Beslutningsforum, vil nasjonale retningslinjer for maligne lymfomer oppdateres. En veileder for kutane lymfomer fra Legeforeningen er utdatert og må uansett lages på nytt.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

ALCANZA studien med oppdateringer. Tidligere metodevurdering fra SLV (2018-04606). Tidligere kommentarer fra Takeda.

16. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):

Takeda

17. Status for markedsføringstillatelse (MT) eller CE-merking: Når forventes MT- eller CE-merking? Eventuelt opplysning om planlagt tidspunkt for markedsføring.

BV godkjent for her omsøkt indikasjon av EMA per 15. desember 2017

18. Fritekstrubrikk (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

Norsk lymfomgruppe er uenig i enkelte forhold i tidligere metodevurdering (2018-04606), også tidligere påpekt av SLV sine kliniske eksperter. 1. Det er få pasienter med stadium IA-IIA i ALCANZA studien (ca. 30 %) og når disse krever systemisk behandling, er det noe spesielt med dem. Vanligvis angis stadium ved diagnose uansett stadium ved senere behandling. Detaljer om stadiesetting og analyse av stadium IA-IIA versus  $\geq$ IIB kan etterpørres fra Takeda. 2. Valg av komparator er et kompromiss, og ingen internasjonal studie vil være helt dekkende for norske valg. Dokumentasjon på at norske valg er bedre, finnes ikke. Dette gjelder også valg av CHOP ved pKALCL. 3. Studier ved sjeldne indolente lymfom som MF og pKALCL kan ikke styrkeberegnes for bedre OS 4. Det er vanskelig å få godkjent og å gjennomføre en studie uten «cross-over», blant annet vil pasienter ikke fortsette i standardarmen uten. «Cross over» ødelegger ikke for responsrater og PFS, men reduserer forskjeller i OS. En etisk veldesignet studie kan undervurderes om OS vektlegges for mye. 5. Tilleggsmedisiner for pasienter med begynnende progresjon involverer ofte steroider som symptomlindring, hvilket etter vår erfaring gjør det mulig å leve lenger med den sviktende effekten av en behandlingsserie uten ny systembehandling. Det vil ikke påvirke PFS nevneverdig. Vi antar at Takeda kan dokumentere at BV ikke ble gitt til pasienter i standardarmen før progresjon. Den andre randomiserte studien på CTCL, MAVORIC, har samme design og begge anses som det beste og klinisk mest relevante innen i kutane T-celle lymfomer.6. En oppdatering av ALCANZA-studien forventes på ICML-kongressen i Lugano i juni 2019 og kan ettersendes til denne forenklede metodevurderingen.7. Vi har tidligere spilt inn til SLV at sjeldenhet og derav følgende usikkerhet bør reflekteres bedre i metodevurderingen (2018-04606).

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Alexander Fosså har mottatt forskningsstøtte og honorar fra Takeda .