

# 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):

Novartis Norge AS

Navn på kontaktperson:

Kari Rolfsjord

Telefonnummer:

+47 41637680

E-postadresse:

kari.rolfsjord@novartis.com

Dato og sted:

15.8.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Brolucizumab (Beovu®) til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne, her omtalt som «våt AMD».

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Brolucizumab hører til gruppen legemidler klassifisert som vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) hemmer og er indisert for behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD) hos voksne.

Behandlingen er en humanisert enkeltkjedet Fv antistoff-fragment hemmer av vaskulær endotelvektfaktor A (VEGF-A) som forhindrer binding av VEGF til reseptorene VEGFR1 og VEGFR2.

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?)

Våt AMD behandles i dag med VEGF-hemmerne Eylea® (aflibercept) og Lucentis® (ranibizumab). I tillegg benyttes kreftlegemiddelet Avastin® (bevacizumab) utenfor indikasjon.

Brolucizumab vil være et supplement til dagens behandlingstilbud innen våt AMD og vil kunne erstatte tilgjengelige behandlingstilbud for pasienter i den aktuelle pasientpopulasjonen.

Pasienter som har nedsatt syn på grunn av våt AMD får et bedre og mer stabilt skarpsyn ved injeksjon av VEGF-hemmer og må motta gjentakende injeksjoner for å opprettholde effekten.

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

N/A

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel

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

\*Hvis metoden er CE-merket:

N/A

- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som ikke er CE-merket
- Prosedyre
- Screening
- Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud
- Organisatorisk oppsett av helsetjenesten
- Annet (beskriv)

N/A

6. Metodens bruksområde:

- |                          |                                     |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging              | <input type="checkbox"/>            |
| Utredning og diagnostikk | <input type="checkbox"/>            |
| Behandling               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitering           | <input type="checkbox"/>            |
| Spesialisthelsetjenesten | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Primærhelsetjenesten     | <input type="checkbox"/>            |

Behandling av våt AMD skjer primært i spesialisthelsetjenesten og i private klinikker med RHF-avtale.

7. Finansieringsansvar

Ja      Nei

- |  |                                     |                                     |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

Spesialisthelsetjenesten har finansieringsansvaret for behandlinger i samme terapiområde (aflibercept og ranibizumab).

Innkjøp av disse legemidlene skjer primært gjennom Sykehusinnkjøp, Divisjon Legemidlers anbud «LIS 01», også kjent som «Hovedanbudet». Hvert helseforetak avgjør selv hvilke behandlinger de ønsker å kjøpe inn. Det eksisterer ikke et separat spesialistanbud for VEGF-hemmere.

Novartis ønsker en snarlig avklaring på spørsmålet om hvordan Sykehusinnkjøp, Divisjon Legemidler (LIS) planlegger å gjøre innkjøp av brolocizumab. LIS har nevnt at det potensielt kan etableres et eget anbud får våtAMD-produkter.

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

Ja      Nei  
     

N/A

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

Ja      Nei  
     

N/A

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

Foreslått metode tilhører fagområdet oftalmologi. Det forventes ikke at introduksjon av brolocizumab vil berøre eller medføre særskilte konsekvenser for pasienter eller pårørende utover å representere et nytt behandlingsalternativ for pasienter med våtAMD.

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

- |                              |                                     |
|------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt               | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet/bivirkninger       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk        | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet         | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/>            |
| Etiske                       | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske                    | <input type="checkbox"/>            |

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.

Det bør gjøres en forenklet metodevurdering for brolocizumab sammenlignet med relevant komparator. Novartis foreslår at Statens legemiddelverk vurderer metoden basert på en kostnadsminimeringsanalyse forberedt av Novartis Norge AS der aflibercept (Eylea®) blir benyttet som komparator. Aflibercept er også anvendt som komparator i fase III studiene HAWK (1) and HARRER (2).

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

Beovu® (brolocizumab) er en ny behandling målrettet våtAMD og har egenskaper som skiller seg fra dagens behandlingstilbud.

Brolocizumab formuleres i konsentrasjoner på 120 mg / ml, og en 50 ul injeksjon av brolocizumab vil gi en molar dose omtrent 11 ganger høyere enn aflibercept 2 mg og 22 ganger høyere enn ranibizumab 0,5 mg. Dette forventes å gi fordeler i behandlingen av våt AMD:

- En lav molekylvekt og høy konsentrasjonsgradient mellom glasslegemet og netthinnen bidrar til bedre medikamentdistribusjon til målsettingsområdet, og bidrar til rask og effektiv kontroll av sykdomsaktiviteten.
- I tillegg vil bruk av en dose med høyere molaritet føre til at legemiddelkonsentrasjonen opprettholdes i en lengre periode, og medfører en potensielt mer langvarig effekt, samtidig som frekvensen og belastningen av behandlingen, samt behov for oppfølging reduseres.
- Monitorering av sykdomsaktiviteten for våtAMD pasienter er basert på regelmessige øyeundersøkelse der forekomst av væske i retina vurderes. I fase III studiene (HAWK og HARRIER) ble det vist at pasienter behandlet med Brolocizumab hadde signifikant mindre sykdomsaktivitet etter opptitreringsfase sammenlignet med aflibercept. Dette vil redusere sykdomsbyrden for pasienter med våt AMD.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Novartis foreslår at det gjøres en kostnadsminimeringsanalyse for Beovu® (brolocizumab) mot Eylea® (aflibercept). Det er som regel ikke nødvendig å beregne alvorlighet ved slike analyser. Novartis foreslår at analysen inkluderer systematiske litteratursøk mht. relativ effekt, men ikke mht. livskvalitetsvekter.

Metodevurdering av Eylea® (komparator) ble gjort før alvorlighetsberegninger ble introdusert. Likevel legger Novartis til grunn et estimat ved å se på gjennomsnittsalderen fra studiene HAWK og HARRIER som er 75,8 år (76 år).

Med 76 år som gjennomsnittsalder er forventede gjenværende QALYs 9. I Eyleas metodevurdering gir behandlingen en QALY-gevinst på 3,515. Merk at dette er diskonterte QALYs og at det er udiskonterte som skal brukes i APT-beregninger (i.e. beregningen blir overestimert).

APT = 9-3,515

APT = 5,485

Forventet effekt

Effektdata bygger på studiene HAWK (1) and HARRIER (2), begge dobbelmaskerte, 2-årige randomiserte studier der brolocizumab ble sammenlignet med aflibercept. Studiene ble utført i Nord-, Sentral- og Sør-Amerika, Europa, Asia, Australia og Japan på tilsammen 408 studiesteder.

Brolocizumab demonstrerte ikke underlegenhet sammenlignet med aflibercept i BCVA (best corrected visual acuity/synsskarphet) endring fra baseline (least squares (LS)) gjennomsnitt +6,6 (6 mg) og +6,1 (3 mg) bokstaver med brolocizumab vs. +6,8 bokstaver med aflibercept (HAWK); +6,9 (brolocizumab) 6 mg vs. +7,6 (aflibercept) bokstaver (HARRIER);  $P < 0,001$  for hver sammenligning. Mer enn 50% av brolocizumab-behandlede 6 mg øyne opprettholdt ved q12w dosering til uke 48 (56% HAWK og 51% HARRIER). Ved uke 16 etter identisk behandling, hadde færre brolocizumab 6 mg-behandlede øyne sykdomsaktivitet sammenlignet med aflibercept i HAWK (24,0% vs. 34,5%;  $P=0,001$ ) og HARRIER (22,7% vs. 32,2%;  $P=0,002$ ).

Større reduksjon i retinatykkelse i underfelt fra start til uke 48 ble observert med brolocizumab 6 mg vs. aflibercept in HAWK (LS gjennomsnitt – 172,8  $\mu\text{m}$  vs. – 143,7  $\mu\text{m}$ ;  $P=0,001$ ) og HARRIER (LS gjennomsnitt – 193,8  $\mu\text{m}$  vs. 143,9  $\mu\text{m}$ ;  $P= <0,001$ ). Resultater for anatomisk retinalvæske favoriserte brolocizumab over aflibercept.

Sikkerhet

Sikkerhetsdata bygger på studiene HAWK (1) and HARRIER (2).

Studiene viste at brolocizumab var generelt godt tolerert, okulære og ikke-okulære bivirkningsrater var tilsvarende aflibercept for begge studier. Den mest vanlige okulære bivirkningen var konjunktival blødning og redusert synsstyrke. Bivirkninger av interesse inkluderte uveitt og iritt (2,2% for begge) med brolocizumab 6 mg sammenlignet med 0,3% og 0% med aflibercept 2 mg i HAWK; tilsvarende rate i HARRIER var <1% for både uveitt og iritt. Over 90% av tilfellene med uveitt og iritt var milde til moderate og ble behandlet med kortikosteroider eller betennelsesdempende behandling. De fleste ble behandlet uten tegn til følgetilstander.

Forekomst av økt okulært trykk var tilsvarende brolocizumab som aflibercept (2,5% mot 3,2% (HAWK) og 2,2% mot 2,4% (HARRIER)).

Forekomsten av alvorlige bivirkninger var lav i begge studier; ingen bivirkninger skjedde i >1% av øyene. En skjevdeling av uvetitt som alvorlig bivirkning for brolocizumab og aflibercept var observert i begge studier, og en skjevdeling av edoftalmitt som alvorlig bivirkning var også observert i HAWK, men samtidig var det svært få rapporterte tilfeller.

Andelen øyne med et tap på  $\geq 15$  bokstaver ved uke 48 var balansert i alle behandlinger. Insidensen av ikke-okulære arterielle trombo-emboliske bivirkninger og død var konsistente for studiearmene i begge studier. For komplett oversikt over sikkerhetsdata se referanse 2.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Det er ingen offisielle data på antall behandlede våtAMD pasienter i Norge. Likevel er det estimert at 2,5% av populasjonen over 65 år har våtAMD (5). Dette tilsvarer omtrent 23 000 pasienter i Norge. I en dansk studie er det vist at rundt halvparten av våtAMD pasientene er behandlet med anti-VEGF, som tilsvarer 12 000 pasienter (6).

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Det forventes ikke økt ressursbruk i helsetjenesten som følge av introduksjon av denne metoden. Pasientpopulasjonen vil ikke vokse som følge av introduksjon av metoden.

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

I Norge tilbys injeksjoner med VEGF-hemmere for våt AMD ved alle landets øyeavdelinger samt i private klinikker med RHF-avtale. Prosedyrene varierer noe fra sted til sted fordi det ikke finnes nasjonale retningslinjer for diagnostisering, forebygging eller behandling av våt AMD (3).

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.)

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02307682>
2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02434328>
3. <https://www.fhi.no/publ/2015/synet-blir-bedre-med-vegf-hemmer-hos-personer-som-har-aldersrelatert-makula/>
4. [https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(18\)33018-5/fulltext](https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(18)33018-5/fulltext)
5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642012002539?via%3Dihub>
6. Høeg TB, Ellervik C, Buch H et al. Danish Rural Eye Study: Epidemiology of adult visual impairment. Ophthalmic Epidemiol 2016;23:53-62.

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

Novartis Norge AS

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

Markedsføringstillatelse fra EMA forventes H1 2020.

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

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.)

Forslagstiller er produsent av metoden omtalt i dette forslaget.