

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først og husk å krysse av!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener 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 18 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):

Opplysninger om forslagsstiller

Navn/kontaktperson	Nils-Peter Ipland
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Jazz Pharmaceuticals Denmark ApS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	+45 40253099
Dato for innsending av forslag	25. juni 2021

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Gjenansøgning: Vyxeos Liposomal - kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (44mg/100mg) for ny-diagnostisert høyrisiko akutt myelogen leukemi (AML)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vyxeos Liposomal er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC).

Vyxeos Liposomal (CPX-351) er et kombinasjonspreparat av daunorubicin 2,2 mg/ml og cytarabin 5 mg/ml fast kombinert i et liposomalt bæresystem. Begge virkestoffene er kjemoterapeutika som hemmer DNA syntese; cytarabin inhiberer pyrimidinsyntese og daunorubicin inhiberer DNA topoisomerase. Begge virkestoffene har vært i bruk i Norge i mange år, det er det liposomale kombinasjonspreparatet som er nyutviklingen. Vyxeos er utviklet for å øke effekt og sikkerhet av eksisterende behandling med daunorubicin og cytarabin.

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

- *Jazz Pharmaceuticals har tidligere ansøgt om ibrugtagning af Vyxeos Liposomal som standardbehandling (ID 2018_063).*
- *Beslutningsforum for nye metoder besluttet 27. januar 2020 ikke at anbefale Vyxeos Liposomal som standardbehandling i Norge (Beslutningsforum protokol: Vår. Ref.: 2020/35) med begrundelsen:*

«Prisen for dette legemiddelet er for høy i forhold til dokumentert relativ effekt, som er beheftet med betydelig usikkerhet.»

I anbefalingen fra Beslutningsforum blev det endvidere oplyst:

«Dersom det tilkommer nye opplysninger (herunder pasientsikkerhet, kostnadseffektivitet, pris, biotilsvarende/generika, overlevelsestill m. m.) som endrer resultatet vesentlig, vil beslutningen kunne vurderes på nytt.»

På den baggrund foreslår Jazz Pharmaceuticals, at vurderingen af Vyxeos Liposomal genoptages idet ny langtidsdata (5 år) foreligger. Den tidligere vurdering var baseret på data med median follow-up på 20,7 måneder. Nye data med median follow-up på 60 måneder adresserer en række af de tidligere påpegede usikkerheder vedr. den dokumenterede relative effekt.

- *Endvidere er Vyxeos Liposomal ibrugtaget og anbefales som standardbehandling i en række andre europæiske lande, herunder nabolandede Danmark og Finland. Her har Vyxeos Liposomal erstattet den konventionelle behandling (7+3) som idag er standardbehandling i Norge. Der foreligger desuden real-world data fra flere lande som bekræfter resultaterne fra det kliniske registreringsstudie.*
- *Hertil foreslår Jazz Pharmaceuticals, at indsende denne nye dokumentation for effekten, samt en ny og simplere helseøkonomisk model med henblik på at øge transparens og imødegå Legemiddelsverkets kritik af den tidligere indsendte helseøkonomiske models kompleksitet og uhensigtsmæssigheder.*

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

Hovedproblemstilling:

Er Vyxeos Liposomal et kostnadseffektivt alternativ til eksisterende behandling (beskrevet under punkt 4) af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC).

PICO:

1. Population/problem:

Vyxeos er indiceret til behandling af voksne med nyligt diagnosticeret behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC).

Akutt myelogen leukemi (AML) karakteriseres av uhemmet vekst og deling av umodne blodceller av typen myeloblaster. Opphopning av umodne blodceller i beinmargen hemmer blodstamceller (hematopoietiske stamceller) og gir beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Prognosen ved AML uten behandling er meget dårlig. De fleste pasienter vil dø innen 3-6 måneder selv med optimal symptomatisk behandling. Prognosen ved de novo AML er bedre enn ved sekundær AML.

2. Intervention:

Vyxeos Liposomal (daunocubicin 44mg/cytarabin 100mg)

3. Comparator:

Cytarabine plus daunorubicin (7+3). Se forslagsskjemaets punkt 4.

4. Outcome:

Primære endepunkt:

- Total overlevelse (OS), målt fra randomisering til død

Sekundære endepunkter:

- Respons rate (komplett remisjon (CR))
- Komplett remisjon med ufullstendig/inkomplett rekonstitusjon (CRi),
- Hendelsesfri overlevelse (EFS)

Sikkerhet

*PICO er et verktøy for å formulere presise problemstillinger i metodevurderingsarbeid. PICO er en forkortelse for Population/Problem – Intervention – Comparison – Outcome. PICO brukes til å presisere hvilken populasjon/problem som skal studeres, hvilke(t) tiltak (metode/behandling) som skal vurderes, hvilket tiltak det er naturlig å sammenligne med, og hvilke utfall/endepunkter det er relevant å måle/vurdere. PICO er viktig for planlegging og gjennomføring av en metodevurdering.

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

- *Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2019. Akutt myelogen leukemi behandles initialt med ulike kombinasjoner av kjemoterapi. Regimer med cytarabin kombinert med antracyklin (daunorubicin eller idarubicin) er vanlig, bla et såkalt «7+ 3 regime» med induksjon bestående av cytarabin 200 mg/m² i 7 dager kombinert med daunorubicin 90 mg/m² eller idarubicin 12 mg/m² i 3 dager. Doseintensitet og varighet av behandlingen avhenger av pasientens alder, komorbiditet og generelle allmenntilstand. Behandlingseffekten er svært varierende.*

Målet er komplett tilbakegang av sykdom (komplett remisjon), og deretter å holde pasienten i komplett remisjon ved hjelp av kjemoterapi. Behandling av eldre pasienter med AML er spesielt utfordrende grunnet økt forekomst av toksisitet. Alle yngre pasienter som oppnår komplett hematologisk remisjon må få konsoliderende behandling, ellers vil de nesten uten unntak få tilbakefall (residiv). Allogen stamcelletransplantasjon i første remisjon av AML er aktuelt hos enkelte pasienter som ikke har lav risiko for tilbakefall.

- *Vyxeos Liposomal vil eventuelt kunne erstatte det eksisterende 7+3 regime for pasienter inden for indikation.*

5. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
En 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 checked="" type="checkbox"/>	<input 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"/>
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Metoden er ibrugtaget som standard behandling- og anvendt inden for forskning uden for Norge

6. Hva omfatter metoden som foreslås (flere kryss mulig)?

Legemiddel	<input checked="" type="checkbox"/>
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	<input type="checkbox"/>

*Angi klassifisering og bruksområde:

ATC: L01XY01

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

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| 7. Finansieringsansvar | Ja | Nei |
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Eventuelle kommentarer:

Vyxeos Liposomal er i dag markedsført i Norge og tilgjengelig for klinikere og pasienter. Produktet er ikke indført som standardbehandling og evt. forbrug i finansieres inden for Spesialisthelsetjenesten.

- | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| 8. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? | Ja | Nei |
| | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

- | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| 9. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? | Ja | Nei |
| | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

Angi eventuelt 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?))

I perioden 2012-2016 var det i gjennomsnitt 128 personer årligt i Norge som ble nyligt diagnostisert med AML per år.

Baseret på utsagn fra kliniske eksperter estimeres det at Vyxeos Liposomal vil være relevant for ca. 10-20 pasienter med nyligt diagnostisert behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC), årligt i Norge.

Metoden har ikke konsekvenser for andre grupper.

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

- Klinisk effekt
- Sikkerhet/bivirkninger
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etiske
- Juridiske

12. Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Nyligt diagnostisert behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC) vurderes som en alvorlig sykdom og pasienter har en meget dårlig prognose.

Forventet effekt

Kliniske studier har vist at Vyxeos Liposomal assosieret med signifikant lengere total overlevelse (OS) sammenlignet med konventionel behandling 7+3 for voksne pasienter med nyligt diagnostisert behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC)

Sikkerhet og bivirkninger

Vyxeos Liposomal har en velkjent og sammenlignelig sikkerhetsprofil med eksisterende behandlingspraksis (7+3).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Baseret på utsagn fra kliniske eksperter estimeres det, at Vyxeos Liposomal vil være relevant for ca. 10-20 pasienter med nyligt diagnostisert behandlingsrelateret akut myeloid leukæmi (t-AML) eller AML med myelodysplasirelaterede forandringer (AML-MRC), årligt i Norge.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Øget ressourcebruk vil primært være relatert til omkostninger til Vyxeos Liposomal

13. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg nå.)

1. *Liposomal kombinasjonsformulering av daunorubicin og cytarabin (Vyxeos liposomal) - ID2018_063.*
<https://nyemetoder.no/metoder/liposomal-kombinasjonsformulering-av-daunorubicin-og-cytarabin-vyxeos-liposomal>
2. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer – NASJONAL FAGLIG RETNINGSLINJE IS-2930*
<https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf> / [/attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:3ed1339749fb85b1c91677079605e70baadab6f1/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf)
3. *Lancet, Jeffrey E et al. "CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia." Journal of clinical oncology. vol. 36,26 (2018)*
4. *Lancet JE, Uy GL, Newell LF, et al. CPX-351 versus 7+3 cytarabine and daunorubicin chemotherapy in older adults with newly diagnosed high-risk or secondary acute myeloid leukaemia: 5-year results of a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2021;8(7):E481-E491. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00134-4*
5. *Nordcan – Association of Nordic Cancer Registries – 2021 Kræftstatistik: Nøgletal og figurer Norge – Akut myeloid leukæmi*
<https://www-dep.iarc.fr/nordcan/dk/StatsFact.asp?cancer=480&country=578>

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

Jazz Pharmaceuticals

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

Medikamentet har MT i Norge. Vyxeos Liposomal blev godkendt af EMA 23.08.2018

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

17. 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 forbindelse med, eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Jazz Pharmaceuticals er produsent og markedsføringsindehaver af Vyxeos Liposomal og har derved økonomiske interesser i saken.