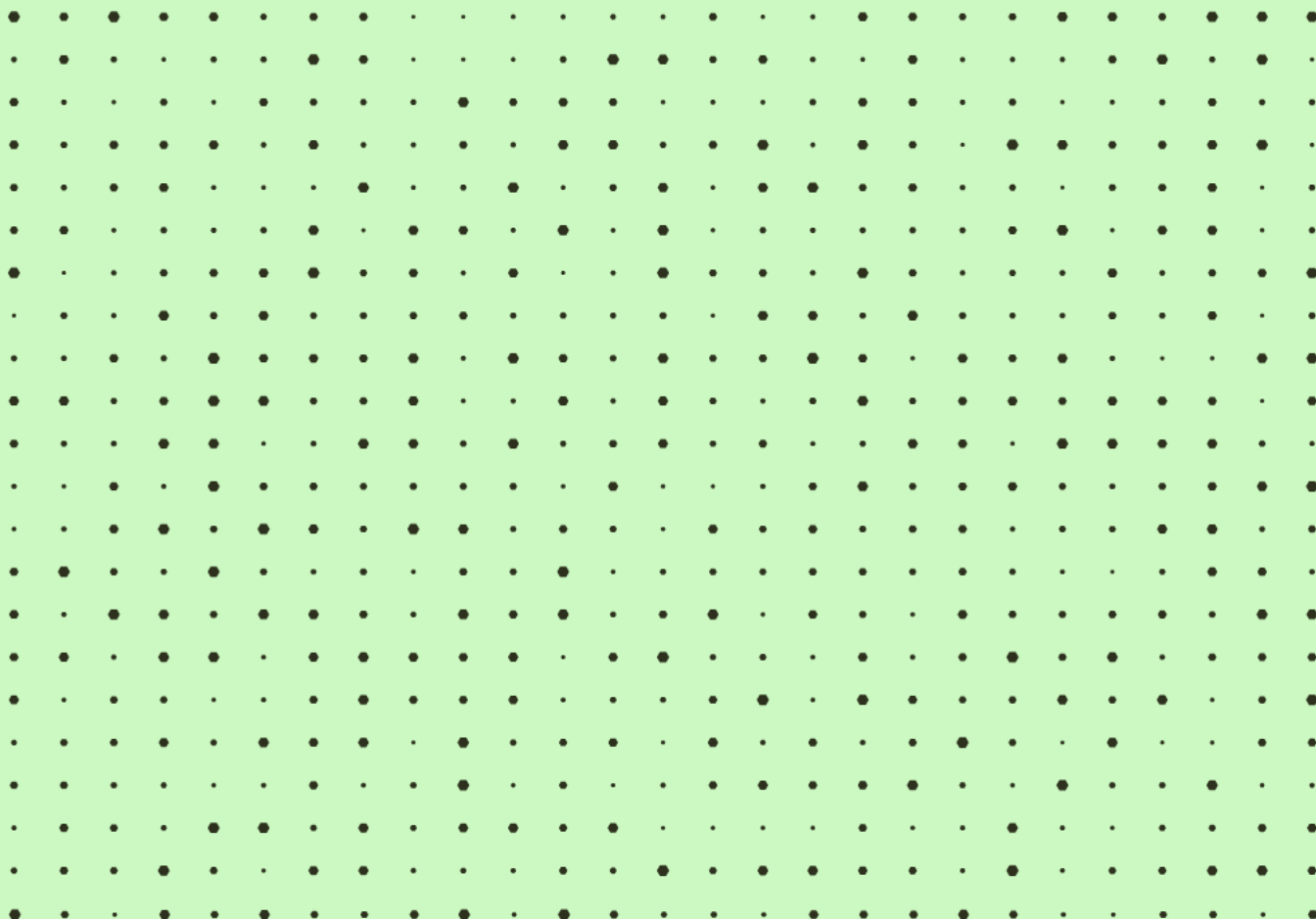


Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi

02.10.2024



Innhold

Innhold	1
Metodevurdering av ID2023_023	2
Metode	2
Bakgrunn	3
Klinisk dokumentasjon.....	4
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet.....	7
Referanser	11
Appendiks 1: Logg	12
Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?	14
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent.....	15

Metodevurdering av ID2023_023

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemiddelene decitabin og cedazuridin som fast dosekombinasjon (Inaqovi). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av Inaqovi ved aktuell indikasjon, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Dette er i henhold til bestilling fra Bestillerforum. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at Inaqovi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Otsuka Pharma Scandinavia AB, samt konsultasjon med medisinske fagekspertter om dagens behandling for pasientgruppen og pasientanslag.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_023: Decitabin, Cedazuridin (Inaqovi) Bestillerforum for nye metoder En forenklet metodevurdering (løp D) gjennomføres av Direktoratet for medisinske produkter for decitabin og cedazuridin (fiksert dose i én tablett) (Inaqovi) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Otsuka Pharma Scandinavia AB
Preparat	Inaqovi
Virkestoff	Decitabin, cedazuridin.
ATC-kode	L01BC58
Aktuell indikasjon	Inaqovi er indisert som monoterapi for behandlingen av voksne pasienter med nylig diagnostisert akutt myeloid leukemi (AML) som ikke er egnet for standard induksjonskemoterapi.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Det finnes ingen andre godkjente indikasjoner for Inaqovi i Europa (1).
Virkningsmekanisme	Decitabin er et kjent virkestoff, som fra før er tilgjengelig som intravenøs formulering. Cedazuridin er et nytt virkestoff. Decitabin hemmer cellevekst og kreftutvikling. Det virker ved å bli fosforylert og deretter inkorporert i DNA, hvor det hemmer enzymet DNA-metyltransferase. Dette fører til hypometylering av DNA, som kan stoppe kreftceller fra å vokse og dele seg, eller få dem til å dø (2). Hypometyleringen som decitabin forårsaker, kan gjenopprette normal funksjon i gener som styrer celledifferensiering og vekst. Når cellene deler seg raskt, kan decitabin også binde seg kovalent til DNA-metyltransferase, noe som øker stoffets kreftdrepende effekt (2). Enzymet cytidindeaminase (CDA) bryter ned cytidinanaloger, inkludert decitabin. Høye nivåer av CDA i mage og lever bryter raskt ned disse stoffene, noe som reduserer effekten når decitabin tas oralt (2). Cedazuridin er en hemmer av CDA, som hindrer nedbrytning av decitabin. Når cedazuridin tas sammen med decitabin, øker den systemiske tilgjengeligheten av decitabin ved å hemme nedbrytningen i tarmkanalen og leveren (2).
Dosering	1 tablett én gang daglig (35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin) gis på dag 1 til og med dag 5 i hver syklus a 28 dager ved peroral administrering (2). Sykluser skal gjentas hver 28. dag. Behandlingen skal fortsette i minst 4 sykluser, til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Komplett eller delvis respons kan ta mer enn 4 sykluser (2).

Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
---------------------------------------	--

Bakgrunn

Sykdom

Akutt myelogen leukemi (AML) er en type blodkreft der umodne blodceller i benmargen, kalt myeloblaster, vokser ukontrollert og fortrenger den normale produksjonen av røde blodlegemer, hvite blodlegemer og blodplater (3). AML er en alvorlig og hurtig utviklende sykdom med høy dødelighet, og uten behandling vil sykdommen være dødelig innenfor få måneder (4). Arv, eksponering for stråling og visse kjemikalier er faktorer som kan bidra til utviklingen av sykdommen. Typiske symptomer inkluderer slapphet, økt infeksjonstendens og blødninger (4).

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt faglig handlingsprogram med retningslinjer for behandling av AML utarbeidet av Helsedirektoratet, som sist er oppdatert i april 2024 (3).

Kandidater for standard induksjonskjemoterapi vurderes ut ifra alder, komorbiditeter og funksjonsstatus (3). Etter dette gjennomgår de fleste pasienter konsolideringsbehandling med høydose kjemoterapi eller allogen stamcelletransplantasjon. Pasientene mottar støttende behandling for å håndtere bivirkninger og forebygge infeksjoner, samt regelmessig oppfølging for å overvåke behandlingsrespons og forebygge tilbakefall (3).

Mange pasienter vil imidlertid, på grunn av høy alder eller eksisterende komorbiditeter, ikke kunne tolerere standard induksjonskjemoterapi. For disse pasientene vil alternativet være sykdomsstabiliserende behandling med et hypometylerende legemiddel (HMA), herunder azacitidin eller decitabin, eller lav dose cytarabin. Venetoklaks, en BCL-2-hemmer, kombineres ofte med HMA eller lavdose cytarabin for å indusere celledød i leukemiceller.

Medisinske fageksperter DMP har konferert med angir at kombinasjonsbehandling med et HMA og venetoklaks benyttes for de fleste pasienter som ikke egner seg for standard induksjonskjemoterapi. Dette skyldes at kombinasjonen har vist overlevelseshet sammenlignet med behandling med kun et HMA. I tillegg anbefales alle AML-pasienter som ikke kan få intensiv terapi, behandling med transfusjoner og antibiotika (3). Ved valg mellom ulike HMA (alene eller sammen med venetoklaks), angir behandlingsretningslinjene at azacitidin foretrekkes hos pasienter med høyrisiko cytogenetikk og multilinéær dysplasi. Decitabin brukes i lite omfang, men kan være et alternativ for pasienter med høyrisiko karyotype eller TP53 mutasjon (3). De medisinske fagekspertene bekrefter at den vanligste behandlingen i norsk klinisk praksis til pasienter som ikke er aktuelle for standard induksjonskjemoterapi er azacitidin, med eller uten tillegg av venetoklaks.

Plassering av Inaqovi i behandlingsalgoritmen

Behandling med Inaqovi kan ifølge de medisinske fagekspertene sidestilles med andre tilgjengelige HMA, som azacitidin og IV decitabin, når de brukes som monoterapi. Inaqovi skiller seg imidlertid fra de andre preparatene ved å ha en annen administrasjonsform. Inaqovi administreres peroralt, mens azacitidin injiseres subkutant og decitabin gis intravenøst (2, 5, 6). Inaqovi fremheves av medisinske fageksperter som et praktisk alternativ for pasienter, siden både subkutan og intravenøs behandling krever at administrasjonen innledes av en lege med erfaring i bruk av kjemoterapeutiske legemidler, og overvåkes. Inaqovi kan gi økt fleksibilitet ved å redusere antall besøk til et behandlingssted for noen pasienter.

Dersom Inaqovi innføres som monoterapi (i henhold til indikasjonsordlyd), vil behandlingen ifølge de medisinske fagekspertene sannsynligvis kunne erstatte behandling med IV decitabin og azacitidin som monoterapi hos pasienter som ikke egner seg for intensiv kjemoterapi, og heller ikke kvalifiserer til kombinasjonsbehandling med venetoklaks. Av disse preparatene er det azacitidin som i dag benyttes i desidert størst grad i klinisk praksis, og som dermed i størst grad vil bli fortrent dersom Inaqovi innføres.

DMP gjør oppmerksom på at venetoklaks er innført med kriterier for bruk i kombinasjon med et HMA til behandling av voksne med nylig diagnostisert AML som er uegnet for intensiv kjemoterapi (Nye metoder ID2020_087). De medisinske fagekspertene peker på at det i mars 2024 ble publisert resultater fra en fase 2-studie som undersøkte effekten av oral decitabin + cedazuridin i kombinasjon med venetoklaks (7). Her ble det konkludert med at et fullt oralt kombinasjonsregime var trygt for de fleste pasienter som ikke egner seg for standard induksjonskjemoterapi, men resultatene må bekreftes i en større multisenterstudie. Dersom Inaqovi tas i bruk i kombinasjon med venetoklaks (slik bruk omfattes ikke av godkjent indikasjon for Inaqovi eller foreliggende metodevurdering), vil dette fortrenge bruk av venetoklaks kombinasjonsbehandling med azacitidin, og i mindre grad kombinasjonsbehandling med decitabin.

Pasientanslag

Årlig får rundt 150 personer diagnosen AML i Norge. Selv om sykdommen kan oppstå i alle aldre, er den vanligst hos eldre, med en median alder på omtrent 70 år ved diagnosetidspunktet. AML forekommer hyppigere hos menn enn hos kvinner (3).

Basert på innspill fra medisinske fageksperter estimeres det at det hvert år i Norge vil være omtrent 70-80 pasienter med nylig diagnostisert AML som ikke er egnet for intensiv kjemoterapi. De fleste av disse vil bli behandlet med et HMA i kombinasjon med venetoklaks, og de medisinske fagekspertene anslår at rundt 10-20 pasienter kan være aktuelle for behandling med Inaqovi *uten tillegg av andre legemidler* dersom denne behandlingen blir innført.

Dersom Inaqovi i klinisk praksis blir benyttet i kombinasjon med venetoklaks, vil dette resultere i et høyere antall pasienter aktuelle for behandling. I en tidligere metodevurdering av venetoklaks ble det estimert at omtrent 60 pasienter årlig kunne være egnet for kombinasjonsbehandling med et HMA og venetoklaks (8).

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at Inaqovi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og har innvilget markedsføringstillatelse for behandling av voksne pasienter med nylig diagnostisert AML som ikke er egnet for standard induksjonskjemoterapi. Hovedstudien som ligger til grunn for EMA sin vurdering er ASCERTAIN (NCT03306264) (9). Oversikt over studien og hovedresultater er oppsummert under.

Tabell 2: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, oppsummert fra preparatomtalen og EMAs vurderingsrapport (2, 10).

Oversikt over ASCERTAIN	
Studiedesign	Fase 3, åpen, multisenter, 1:1 randomisert, 2-syklus, 2-sekvens crossoverstudie av oral formulering av decitabin, cedazuridin versus IV decitabin. Pasienter ble randomisert til en av to behandlingssekvenser: - Sekvens 1: Inaqovi (35 mg decitabin og 100 mg cedazuridin) oralt i syklus 1, og decitabin (20 mg/m²) intravenøst i syklus 2 (n = 44). - Sekvens 2: Decitabin intravenøst i syklus 1, og Inaqovi oralt i syklus 2 (n = 45). Behandlingene ble administrert én gang daglig fra dag 1 til dag 5 i en 28-dagers syklus. En wash-out periode på 23 dager ble opprettholdt mellom de to syklusene. Fra syklus 3 fikk alle pasienter Inaqovi oralt én gang daglig fra dag 1 til dag 5 i hver 28-dagers syklus inntil sykdomsprogresjon, dødsfall eller uakseptabel toksisitet.
Pasientpopulasjon (n=89)	Studien inkluderte voksne diagnostisert med de novo eller sekundær AML definert av Verdens Helseorganisasjons (WHO) kriterier, som ikke var kandidater for standard induksjonskjemoterapi. Viktige inklusjonskriterier: 1. Menn eller kvinner ≥18 år som er kandidater til å motta IV decitabin i henhold til FDA- eller EMA-godkjente indikasjoner. 2. ECOG ytelsesstatus 0 til 1. 3. Forventet levetid på minst 3 måneder. Viktige eksklusjonskriterier: 1. Tidligere behandling med mer enn 1 syklus azacitidin eller decitabin. Tidligere cytotoksisk kjemoterapi for AML, bortsett fra hydroksyurea for å kontrollere et høyt antall hvite blodceller. 2. Innleggelse på sykehus i mer enn 2 dager for dokumentert febril neutropeni, lungebetennelse, sepsis eller systemisk infeksjon i løpet av de 30 dagene før screening. 3. Raskt progredierende sykdom.
Utfallsmål	Primært utfallsmål: - Total 5-dagers (total syklus) AUC*-eksponeringer av decitabin etter behandling med Inaqovi vs IV decitabin. Andre viktige utfallsmål: - Klinisk respons (komplett respons [CR], CR med ufullstendig blodplategjenoppretting [CRp], og CR med ufullstendig gjenoppretting av blodtall [CRi]. - Tid til første respons, tid til beste respons og tid til CR. - Varighet av CR og varighet av total respons. - Uavhengighet av røde blodceller (RBC) eller blodpladetransfusjon. - EFS, PFS og OS
Sikkerhet	Alle studiedeltakere som mottok noen mengde av studiebehandlingen, inngikk i sikkerhetsanalysene.

* AUC: areal under kurven for plasmakonsentrasjon mot tid

Oppsummering av resultater

ASCERTAIN er et farmakokinetisk studie, hvor det primære utfallsmål for studien var å vurdere det 5-dagers kumulative areal under kurven for plasmakonsentrasjon mot tid (AUC) for decitabin. 89 pasienter ble randomisert til de to behandlingssekvensene, hvorav 87 mottok behandling. 80 pasienter mottok minst én dose av Inaqovi.

Inkluderte pasienter hadde en medianalder på 78 år ved baseline, med en variasjon fra 61 til 92 år. Fordelingen av kjønn var 61 % menn og 39 % kvinner. Når det gjelder ECOG-status, var 40 % grad 0, mens 60 % var grad 1. Innenfor sykdomskategoriene hadde 64 % de novo AML, 36 % sekundær AML, 20 % myelodysplastisk syndrom, 8 % behandlingsrelatert AML, og 8 % annen tidligere hematologisk lidelse. 2 % hadde tidligere mottatt HMA-behandling med azacitidin. Når det kom til transfusjonsavhengighet, var 42 % avhengig av røde blodcelletransfusjoner og 16 % avhengig av blodplatetransfusjoner.

Resultatet for det primære utfallsmålet viste at Inaqovi oppnådde en AUC_{0-24t} eksponering som var tilsvarende som for intravenøs infusjon av decitabin ved 20 mg/m². AUC_{0-24t} refererer til AUC fra 0 til 24 timer etter administrasjon av legemiddel. Geometrisk gjennomsnittsratio av 5 dager total decitabin AUC_{0-24t} mellom Inaqovi og intravenøs decitabin var 99,64 % for pasienter med AML (90 % KI 91,23 - 108,8).

Effektresultater baserte seg på samlede data fra alle studiedeltakere uavhengig av hvilken behandlingssekvens de var randomisert til. Fra syklus 3 og videre fikk alle pasienter Inaqovi inntil sykdomsprogresjon, dødsfall eller uakseptabel toksisitet. To av de randomiserte pasientene fikk ikke studiebehandling, og femten ble behandlet i syklus 1 alene: 8 med Inaqovi og 7 med intravenøs decitabin. Effektmålene ble oppsummert ved deskriptiv statistikk, og det ble ikke gjort sammenligninger mellom behandlingssekvensene på kliniske utfallsmål, da effekten av Inaqovi ikke kan isoleres i en crossoverstudie.

Etter en median oppfølgingstid på 7,95 måneder, var median behandlingsvarighet 5 måneder (variasjon 0 til 18 måneder). Median hendelsesfri overlevelse (EFS) var 5,8 måneder (95 % KI: 3,8, 8,3), median progresjonsfri overlevelse (PFS) var 6,1 måneder (95 % KI: 4,0, 8,5) og median totaloverlevelse (OS) var 7,9 måneder (95 % KI: 5,9, 13,0).

Resultater fra andre viktige utfallsmål oppsummert fra preparatomtalen kan ses i tabell 3 under:

Tabell 3 Sekundære utfallsmål for pasienter med AML fra ASCERTAIN studien (2).

Viktige utfallsmål	ITT populasjon, n=89
Komplett respons (%) [95 % KI]	21 [13,4, 31,3]
Median varighet av CR* – måneder [95 % KI]	5,8 [3,3, NE]
Median tid til CR – måneder [variasjon]	3,0 [1,8, 7,4]
Total respons (OR) (%) [95 % KI]	32 [22,0, 42,2]

* Fra start av CR til tilbakefall eller dødsfall

OR: omfattet pasienter med best respons av CR, CRi og PR

KI: konfidensintervall, CR: komplett respons, NE: ikke evaluerbar, OR: total respons, ITT: Intention-to-treat, PR: delvis respons.

Blant 41 pasienter av 87 behandlede som var avhengige av røde blodcelle og/eller blodplatetransfusjoner ved baseline, ble 34 % (14 pasienter) uavhengig av transfusjoner i løpet av 56 dager etter baseline.

Av 46 pasienter som var uavhengige av både røde blodcelle- og blodplatetransfusjoner ved baseline, forble 26 % (12 pasienter) transfusjonsuavhengige i løpet av 56 dager etter baseline.

Analysen for utfallsmål ble utført etter at alle evaluerbare studiedeltakere hadde fullført syklus 1 og 2, og inkluderte de primære analysene av alle PK-endepunkter, og alle tilgjengelige kliniske respons- og sikkerhetsdata frem til datakutt d. 10. september 2021.

Det er nylig publisert oppdaterte overlevelsesdata med en lengre oppfølgingsperiode (median oppfølgingstid på 23,6 måneder): Median EFS ble målt til 5,9 måneder (95 % KI: 3,8, 8,5), median PFS var 6,1 måneder (95 % KI: 4,8, 8,7), og median OS var 8,9 måneder (95 % KI: 6,0, 13,1). I tillegg ble det rapportert en komplett respons (CR) hos 21,8 %, med en median varighet av CR på 6,9 måneder. Overlevelsesratene etter 6 måneder, 1 år og 2 år ble estimert til henholdsvis 61 % (95 % KI: 50 %, 71 %), 44 % (95 % KI: 33 %, 54 %) og 16 % (95 % KI: 8 %, 26 %) (11).

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsprofilen for Inaqovi baserte seg på 80 AML-pasienter, som mottok minst én behandlingssyklus med Inaqovi i ASCERTAIN-studien. Den generelle sikkerhetsprofilen til Inaqovi reflekterer også sikkerhetsprofilen til intravenøs decitabin. Blant de 80 pasientene som ble behandlet, var den vanligste bivirkningen trombocytopeni, som forekom hos ≥ 20 % av pasientene, inkludert tilfeller av grad 3 eller høyere. Når det gjelder alvorlige bivirkninger, var febril nøytropeni og pneumoni de mest vanlige, begge forekommende hos ≥ 20 % av pasientene. Dødsfall under behandling ble rapportert hos 24 % av pasientene, hvor de hyppigste årsakene var pneumoni (8 %), sepsis (3 %) og blødning i sentralnervesystemet relatert til trombocytopeni (3 %). En av de dødelige bivirkningene ble ansett som relatert til studiebehandlingen av behandlende utprøver. Permanent seponering av behandlingen forekom hos 14 % av pasientene, med pneumoni som den hyppigste årsaken til seponering (5 %). Behandlingsavbrudd og dosereduksjoner skjedde hos 48 % av pasientene, hvor myelosuppresjon var den vanligste årsaken, forekommende hos 19 % av pasientene.

Av de 80 pasientene som fikk Inaqovi, ble 38 % eksponert i seks måneder eller lenger, og 6 % ble eksponert i mer enn ett år. For eldre pasienter (over 75 år), som utgjorde 61 % av studiepopulasjonen, ble det ikke observert generelle forskjeller i sikkerhet eller effekt sammenlignet med yngre pasienter som inngikk i studien. For fullstendig oversikt over sikkerhetsprofilen, henvises det til preparatomtalen for Inaqovi (2).

Direkte sammenligning mellom Inaqovi og IV decitabin i syklus 1 viste at forekomsten av bivirkninger var generelt lik, men Inaqovi hadde høyere forekomst av infeksjoner og gastrointestinale symptomer, mens IV decitabin hadde høyere forekomst av cytopenier (bortsett fra febril nøytropeni). I EMAs vurderingsrapport fremgår det at, sammenlignet med data for Dacogen, som inneholder virkestoffet decitabin, viste Inaqovi et lignende mønster av bivirkninger, men med en høyere forekomst av anemi (10).

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekten av Inaqovi er dokumentert gjennom den kliniske studien ASCERTAIN. Studien var et multisenter, åpen, 2-syklus, 2-sekvens crossover-studie av oral formulering av decitabin, cedazuridin (Inaqovi) mot IV decitabin hos pasienter med AML. Pasientene ble randomisert til behandling med Inaqovi i syklus 1 etterfulgt av IV decitabin i syklus 2, eller omvendt (motsatt rekkefølge). Fra syklus 3 fikk alle pasienter Inaqovi inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller død. Denne strategien ble akseptert av EMAs vitenskapelige komité (CHMP) (10). CHMP har gitt Inaqovi en positiv vurdering og beskrevet at nytten med Inaqovi i behandlingen av AML er at det gir en eksponering som tilsvarer intravenøs infusjon av decitabin på 20 mg/m². CHMP vurderer at dette resulterer i en lignende effekt

som IV decitabin, med en komplett responsrate på 21 %, en median responsvarighet på 5,8 måneder, og en total responsrate på 32 % (12).

DMP har, etter innspill fra medisinske fageksperter, vurdert at den mest relevante komparator i norsk klinisk praksis for Inaqovi er azacitidin. Dette er den vanligste behandlingen for pasientpopulasjonen aktuell for monoterapi og administreres subkutan. IV decitabin er også et relevant sammenligningsalternativ, men denne benyttes i mindre grad i norsk klinisk praksis. Azacitidin og decitabin har ikke blitt direkte sammenlignet i randomiserte studier, men prospektive og retrospektive analyser indikerer at de har sammenlignbar effekt ved nylig diagnostisert AML samt lignende toksisitetsprofiler (13). Den orale formuleringen av Inaqovi vurderes å ha fordeler for pasientene sammenlignet både med subkutan og intravenøs behandling, siden pasientene kan redusere antall sykehusbesøk for å motta behandling mot AML. De medisinske fagekspertene påpekte også at hvis Inaqovi kan kombineres med venetoklaks, vil det øke relevansen for norsk klinisk praksis, da kombinasjonsbehandling med HMA og venetoklaks har vist en overlevelsesfordel for pasienter med AML, og begge administreres peroralt. Den godkjente indikasjonen for Inaqovi er uten tillegg av andre legemidler, men DMP gjør oppmerksom på at venetoklaks er innført i spesialisthelsetjenesten for bruk i kombinasjon med et HMA til behandling av aktuell pasientpopulasjon.

Ressursbruk

En oppsummering av legemiddel- og administrasjonskostnader ved bruk av Inaqovi til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. DMP vurderer at beregningene for Inaqovi kan ta utgangspunkt i dosering som angitt i preparatomtalen. Behandlingen gis inntil sykdomsprogresjon, dødsfall eller uakseptabel toksisitet. I ASCERTAIN-studien var median behandlingsvarighet 5 måneder.

DMP har, basert på innspill fra medisinske fageksperter, vurdert at det er rimelig å sammenstille kostnader med legemidlene som inneholder virkestoffene azacitidin eller decitabin.

DMP vurderer at en sammenligning av månedlige legemiddel- og administrasjonskostnader for de ulike behandlingsalternativene vil være hensiktsmessig i denne saken, og anfører at det ikke forventes vesentlige forskjeller i behandlingsvarighet mellom preparatene. Tabell 4 viser hvilke faktorer som bør tas i betraktning ved sammenligning av månedlige legemiddel- og administrasjonskostnader, hvor azacitidin er den mest relevante komparatoren.

Utover en ren sammenligning av legemiddel- og administrasjonskostnader, mener DMP det er relevant å bemerke at ettersom Inaqovi administreres peroralt av pasienten selv, til forskjell fra subkutan administrasjon under oppsyn av lege (azacitidin) eller intravenøs infusjon på sykehus (decitabin), vil en eventuell innføring av Inaqovi kunne gi gevinster på variabler som vanligvis ikke inkluderes kvantitativt i en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, men som kan tillegges vekt i en skjønnsmessig totalvurdering. For pasienter som bor langt unna et behandlingssted, vil tilgang til Inaqovi kunne gi besparelser i form av mindre tapt fritid, samt lavere transportkostnader og behov for overnattinger i forbindelse med behandling på etterfølgende dager.

Tabell 4 Opplysninger DMP anser relevant for en kostnadssammenligning. Angitte doseringer tar utgangspunkt i forventet bruk i norsk klinisk praksis. For Inaqovi og decitabin sammenfaller dette med anbefalt bruk i preparatomtalen (2, 6), mens forventet dosering av azacitidin skiller seg noe fra bruken beskrevet i preparatomtalen, hvor DMP henviser til en tidligere metodevurdering om bruken av azacitidin (8).

Preparat	Virkestoff	Formulering	Dosering	Administrasjon
Inaqovi	Decitabin / cedazuridin	Tablett, filmdrasjert	1 tablett én gang daglig på dag 1 til og med 5 i hver syklus på 28 dager	Oral
Azacitidine	Azacitidin	Pulver til injeksjonsvæske, suspensjon	100 mg/m ² av kroppsoverflaten, injisert subkutan daglig i 5 dager, etterfulgt av en hvileperiode på 21 dager (28-dagers behandlingssyklus)	Subkutan
Dacogen	Decitabin	Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	20 mg/m ² kroppsoverflate gitt som intravenøs infusjon i løpet av 1 time. Dosen gjentas daglig i 5 påfølgende dager (dvs. totalt 5 doser per behandlingssyklus). Syklusen bør gjentas hver 4. uke.	Intravenøs

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en forenklet metodevurdering, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

DMP (tidligere Statens Legemiddelverk) har i en tidligere metodevurdering vurdert alvorlighetsgraden for behandling med Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med HMA ved en lignende indikasjon: «Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med HMA-legemiddel til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi» (8). Prognosetapet (APT) for pasienter med AML behandlet med azacitidin ble beregnet til 8-12 QALY ved antatt alder på 70 – 76 år ved oppstart av behandling (8).

Usikkerhet

DMP har ikke vurdert den relative effekten av Inaqovi sammelignet med azacitidin, men antar at Inaqovi vil komme på linje med andre HMA-legemidler.

Det er en svakhet ved ASCERTAIN-studien at alle pasientene mottok én syklus med intravenøs decitabin (syklus 1 eller 2), da det ikke fullstendig isolerer effekten av Inaqovi. Studien er i praksis en enarmet studie med en innlemmet crossover av to decitabinformuleringer (oral og intravenøs). Enarmede studier kan ikke isolere effekten av intervensjonen på tidsavhengige endepunkter som PFS og OS. De få behandlingssyklusene gir en begrenset innsikt i langsiktig effekt og sikkerhet.

Cedazuridin er et nytt virkestoff, og selv om det ikke ble identifisert store nye sikkerhetsproblemer i studien, er det fortsatt en viss usikkerhet knyttet til mulige bivirkninger ved langvarig bruk. I EMAs vurderingsrapport fremgår det at en sikkerhetsvurdering fortsatt er nødvendig for å identifisere potensielle tilleggs- eller forskjellige toksisiteter på grunn av oral administrasjon av decitabin, som lokal toksisitet i fordøyelsessystemet, samt potensiell tilleggstoksitet fra cedazuridin. Generelt sett ble de identifiserte bivirkningene av Inaqovi vurdert som håndterbare av EMA og kan betraktes som tolerable for den aktuelle pasientpopulasjonen, og bivirkningene som ble sett var sammenlignbare

med den etablerte sikkerhetsprofilen til IV decitabin. Sammenligningen er imidlertid basert på et begrenset antall pasienter. Det ble konkludert i EMAs vurderingsrapport at fordelene ved å få en peroral formulering sannsynligvis oppveier potensielle forskjeller i bivirkningsrisikoen.

Referanser

1. EMA. Inaqovi cedazuridine / decitabine Amsterdam: EMA; 2023 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/inaqovi>.]
2. EMA. Prepatomtale Inaqovi. Amsterdam; 2023.
3. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram 2024 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer--handlingsprogram>.]
4. Quist-Paulsen P. Akutt myelogen leukemi: Store medisinske leksikon; 2024 [Available from: https://sml.snl.no/akutt_myelogen_leukemi.]
5. EMA. Preparatomtale Azacitidine Accord Amsterdam: EMA; 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/azacitidine-accord-epar-product-information_no.pdf.]
6. EMA. Preparatomtale Dacogen Amsterdam: EMA; 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/dacogen-epar-product-information_no.pdf.]
7. Bazinet A, Garcia-Manero G, Short N, Alvarado Y, Bataller A, Abuasab T, et al. Oral decitabine and cedazuridine plus venetoclax for older or unfit patients with acute myeloid leukaemia: a phase 2 study. *The Lancet Haematology*. 2024;11(4):e276-e86.
8. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste - ID2020_087: Venclyxto (venetoklaks) i kombinasjon med hypometylerende legemiddel (HMA) til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert akutt myelogen leukemi (AML) som er uegnet for intensiv kjemoterapi Oslo: Statens legemiddelverk; 2023 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/V/Venclyxto_kombinasjonsbehandling-ved-AML--subgruppe_2023.pdf.]
9. ClinicalTrials.gov. Study of ASTX727 vs IV Decitabine in Participants With MDS, CMML, and AML 2024 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03306264?a=24>.]
10. EMA/CHMP. Assessment report Inaqovi 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/inaqovi-epar-public-assessment-report_en.pdf.]
11. Geissler K, Koristek Z, Del Castillo TB, Novák J, Rodríguez-Macías G, Metzelder SK, et al. Oral decitabine/cedazuridine versus intravenous decitabine for acute myeloid leukaemia: A randomised, crossover, registration, pharmacokinetics study. *British Journal of Haematology*. 2024.
12. EMA. Summary of opinion (initial authorisation) Inaqovi 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-inaqovi_en.pdf.]
13. Zeidan AM, Wang R, Wang X, Shallis RM, Podoltsev NA, Bewersdorf JP, et al. Clinical outcomes of older patients with AML receiving hypomethylating agents: a large population-based study in the United States. *Blood advances*. 2020;4(10):2192-201.

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemiddelet	15-09-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-03-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	27-02-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	19-04-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	20-06-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	04-07-2024
Rapport ferdigstilt	02-10-2024
Total tid hos DMP ¹	218 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	7 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	211 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	52 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	114 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

Navn	Tilknytning
Andrea Lenartova	Lege ved avdeling for blodsykdommer ved Oslo universitetssykehus
Anne Sophie Von Krogh	Lege ved avdeling for blodsykdommer St. Olavs hospital
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP

Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Camilla Høj	Saksutreder	Rådgiver
Maria Almløf	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

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).

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

Patient population

DMP report, page 5: If Inaqovi is used in clinical practice in combination with venetoclax, this will result in a higher number of patients eligible for treatment. In a previous technology assessment of venetoclax was estimated to be approximately 60 patients annually suitable for combination therapy with an HMA and venetoclax.

Otsuka comment: Otsuka has applied for reimbursement for Inaqovi which is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (AML) who are ineligible for standard induction chemotherapy. This was approved by EMA in September 2023. Use of Inaqovi in all other indications shall be seen as off label until approved.

Real world data Inaqovi

DMP report, page 10: *Cedazuridine is a new active substance and although no major new safety problems were identified in the study, there is still some uncertainty related to possible side effects with long-term use.*

Otsuka comment: There is limited real-world data on INAQOVI in patients with AML. However, since submission of the medical dossier to DMP, a Canadian retrospective cohort study investigating real-world use of oral decitabine/cedazuridine for the treatment of **MDS and CMML**, showed that the substance was well tolerated by the patients. All patients were ≥ 18 years of age and diagnosed using International Prognostic Scoring System (IPSS) into intermediate-1, intermediate-2 or high-risk MDS or CMML. The patients also had ECOG status ≤ 2 . Of the 651 patients who initiated treatment, 427 patients discontinued during the study period. Of these only 5.2% (22 patients) discontinued due to safety or tolerability reasons. After the 6th cycle follow-up, treatment discontinuation due to side effects/tolerability issues was lower in the higher risk IPSS group than in the lower risk group (4,1% vs 5,9%).

Reference: Yun, et al, Decitabine/Cedazuridine in the Management of Myelodysplastic Syndrome and Chronic Myelomonocytic Leukemia in Canada, Curr Oncol. 2023 Aug 30;30(9):8005-8018. doi: 10.3390/curroncol30090581. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37754496/>