

### Innkalling til møte i Bestillerforum RHF - nettversjon

**Sted:** Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen  
**Tidspunkt:** Mandag 27. januar kl. 09:45 – 11.40  
**Deltakere:** Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli  
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich  
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem  
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad  
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang  
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien  
Folkehelseinstituttet v/ Områdedirektør Trygve Ottersen  
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn  
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm,  
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä  
Sykehusinnkjøp HF, v/ Avdelingsleder Runar Skarsvåg  
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ fagsjef Asbjørn Mack  
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester  
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen  
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland  
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

**Kopi:** Hege Bue, Statens legemiddelverk  
Sissel Husøy, Helsedirektoratet  
Torunn Janbu, Helsedirektoratet  
Dorthe Schultz, Strategi- og anskaffelsesavdelingen, OUS  
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF  
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet  
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF  
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF  
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder  
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder  
Helene Örtzhausen, Sekretariatet Nye metoder  
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder

### Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

- Sak 1-20      Protokoll fra møte 16. desember 2019. *Til godkjenning.*
- Sak 2-20      Forslag: ID2019\_122 Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose *Til drøfting.*
- Sak 3-20      Forslag: ID2019\_096 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling. Oppdatert forslag med innspill fra Abbvie *Til drøfting.*

## NYE METODER

- Sak 4-20      Metodevarsel: ID2019\_116 Esketamin (Spravato) til behandling av behandlingsresistent depresjon. *Til drøfting.*
- Sak 5-20      Metodevarsel: ID2019\_123 Embolisering av arterier i prostata (PAE) til behandling av godartet forstørret prostata (benign prostatahyperplasi). *Til drøfting.*
- Sak 6-20      Oppdatert metodevarsel: ID2019\_124 Kateterbasert reparasjon og andre nye metoder ved mitralinsuffisiens (oppdatert ID2016\_078 og ID2016\_082). *Til drøfting.*
- Sak 7-20      Metodevarsel: ID2019\_125 Cefederocol til behandling av infeksjoner forårsaket av Gramnegative aerobe bakterier hos voksne med begrensede behandlingsmuligheter. *Til drøfting.*
- Sak 8-20      Metodevarsel: ID2019\_126 Iksekizumab (Taltz) til behandling ved aksial spondyloartritt. *Til drøfting.*
- Sak 9-20      Metodevarsel: ID2019\_127 Luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi. *Til drøfting.*
- Sak 10-20     Metodevarsel: ID2019\_128 Krizanlizumab som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom  $\geq 16$  år. *Til drøfting.*
- Sak 11-20     Metodevarsel: ID2019\_129 Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatem (XLH) hos ungdom og voksne. *Til drøfting.*
- Sak 12-20     Metodevarsel: ID2019\_130 Iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år. *Til drøfting.*
- Sak 13-20     Metodevarsel: ID2019\_131 Glasdegib til førstelinjebehandling av pasienter med tidligere ubehandlet akutt myelogen leukemi (AML) (de novo eller sekundær), som tillegg til mindre intensiv behandling når intensiv kjemoterapi er uegnet. *Til drøfting.*
- Sak 14-20     Metodevarsel: ID2019\_132 Bupivakine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte. *Til drøfting.*
- Sak 15-20     Metodevarsel: ID2019\_134 Normalt humant immunglobulin (Cutaquig) til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi. *Til drøfting.*
- Sak 16-20     Metodevarsel: ID2019\_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom. *Til drøfting.*
- Sak 17-20     Metodevarsel: ID2019\_137 Isatuximab i kombinasjon med dexamethason og pomalidomid til behandling av myelomatose i 3.linje. *Til drøfting.*
- Sak 18-20     Metodevarsel: ID2019\_138 Aminolevulinsyre (Ameluz) i fotodynamisk terapi av aktinisk keratose. *Til drøfting.*
- Sak 19-20     Metodevarsel: ID2019\_139 Bupivakain til behandling av akutte smerter. *Til drøfting.*
- Sak 20-20     Metodevarsel: ID2019\_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av psoriasisartritt. *Til drøfting.*
- Sak 21-20     Metodevarsel: ID2019\_144 Anakinra (Kineret) til behandling av familiær middelhavsfeber. *Til drøfting.*

## NYE METODER

- Sak 22-20      Metodevarsel: ID2019\_083 Encorafenib (Braftovi) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi) og cetuximab (Erbix) til behandling av metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon i 2.linje eller senere. Tidligere forslag, nå metodevarsel. *Til drøfting.*
- Sak 23-20      Notat fra Statens legemiddelverk. Endre ordlyd i bestilling ID2017\_034 for å harmonisere med godkjent indikasjon. *Til drøfting.*
- Sak 24-20      Oppdrag om metodevurderinger hvor firma ikke har levert dokumentasjon. Metoder med ID fra 2014 til og med 2016. *Til drøfting.*
- Sak 25-20      Verktøystøtte Nye metoder –konseptfase – statusrapportering. *Til orientering.*
- Sak 26-20      Kartleggingsrapport: MR-veiledet ultralydbasert talamotomi hos pasienter med essensiell tremor. ID2016\_007. *Til drøfting.*
- Sak 27-20      Dokumentasjonsgrunnlag: ID2019\_073 Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME) - dokumentasjonsvurdering. Notat fra Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 28-20      Foreløpig behandling av to innkomne forslag vedrørende MS. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. *Til drøfting*
- Sak 29-20      Konfidensielle rapporter til alle beslutningstagere. Oppstart av prøveperiode med bruk Admincontrol ved Sekretariatet. *Til orientering.*
- Sak 30-20      Oppdrag om nedbrytbare beskyttere av polyetylenglykol (SpaceOAR Hydrogel). ID2018\_056. Status og tilbakemelding. *Til drøfting.*
- Sak 31-20      Samarbeidsrutiner ved oversendelse av rapporter. *Til drøfting.*
- Sak 32-21      Eventuelt

## Saksnummer 2-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_122\_ Daratumumab (Darzalex), karfilzomib (Kyprolis) og deksametason til kombinasjonsbehandling ved tilbakefall av myelomatose (forslag)**

#### **Kort om metoden fra forslagsskjema:**

- Forslagsstiller er fagperson.
- Metoden forventes å få MT i 2020.
- Metoden vil erstatte dagens behandlingstilbud som er carfilzomib-dexametason.
- I følge en stor fase-3-studie gir metoden en forbedring av progresjonsfri overlevelse med 37% sammenlignet med carfilzomib-dexametason.
- Metoden har en sikkerhetsprofil som er relativt uproblematisk, kjente medikamenter og lite additiv toksisitet.
- Metoden er aktuell for ca. 100 pasienter per år.
- Vil kunne påvirke nasjonale faglige retningslinjer.

#### **Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering (hele vurderingen vedlagt):**

- De tre aktuelle virkestoffene er allerede tatt i bruk til behandling av myelomatose, men ingen av legemidlene har godkjent indikasjon for bruk i denne trippelkombinasjonen.
- Kostnader per måned er beregnet på bakgrunn av dosering i godkjente kombinasjoner.
- Legemiddelverket vurderer at metoden kan være egnet for nasjonal hurtig metodevurdering. Tilgjengelig dokumentasjon for denne trippelkombinasjonen er foreløpig begrenset.
- Ved evt. søknad om indikasjonsutvidelse på et senere tidspunkt, vil metoden metodevarsles og dialog med produsent (er) ifm. innlevering av dokumentasjon kan starte.
- En eventuell bestilling må sees i sammenheng med oppdrag om fullstendig metodevurdering av legemidler innenfor myelomatose hos FHI.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

# NYE METODER

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste utgave kom i september 2018. FHI arbeider med en fullstendig metodevurdering relatert til myelomatose, men vi mener denne bestillingen faller utenfor oppdraget FHI har, og at det bør bestilles en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvar siden 1.5.2017. Ny indikasjon, ingen endring av finansieringsansvaret.

# 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):

Fredrik Schjesvold

Navn på kontaktperson:

Fredrik Schjesvold

Telefonnummer:

99697796

E-postadresse:

fredrikschjesvold@gmail.com

Dato og sted:

Oslo 7nov2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Daratumumab-carfilzomib-dexametason for tilbakefall av myelomatose

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Daratumumab-carfilzomib-dexametason for tilbakefall av myelomatose

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?)

Dagens tilbud: carfilzomib-dexametason. Metoden gir forlenget progresjons-fri overlevelse i en stor fase-3-studie, med 37% reduksjon i progresjon. Metoden vil erstatte carfilzomib-dexametason

| 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Er metoden tatt i bruk?                                            | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving          | <input checked="" 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"/> |

"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) ☐

Amgen og Janssen

6. Metodens bruksområde:

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

"Klikk her og beskriv"

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"/>            |

"Klikk her og beskriv nærmere om finansieringsansvar"

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

Ja      Nei  
☒      ☐

Står nevnt som et sistevalg.

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?))

Pasienter med tilbakefall av myelomatose

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.

Hvorvidt det er et bedre alternativ enn carfilzomib-dexametason

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

Fordi fase-3-studien viser at det er bedre behandling

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Alvorlig

Forventet effekt

Forbedring av progresjonsfri overlevelse med 37%

Sikkerhet

Sikkerhetsprofil relativt uproblematisk. Kjente medikamenter og lite additiv toksisitet

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

100 per år

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

nei

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

ja

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.)

<https://myelomaresearchnews.com/2019/10/02/darzalex-combo-goal-disease-progression-death-relapsed-refractory-multiple-myeloma-phase-3-trial/> Presenteres på ASH-kongressen i starten av desember.

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

Amgen/Janssen

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

Metoden forventes å få MT i 2020.

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

"Klikk her og skriv"

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.)

Leder norsk myelomatosegruppe, med alt det innebærer



Bestilling nr ID2019\_122

Tittel på bestillingen:

Daratumumab-carfilzomib-dexametason for tilbakefall av myelomatose

**Medisinsk effekt og nyhetsverdi:**

Behandling av myelomatose er et felt i rask utvikling. I løpet av kort tid er mange nye legemidler godkjent i ulike kombinasjoner og linjer. Det typiske sykdomsforløpet ved myelomatose er kjennetegnet av mange behandlingslinjer med tidsbegrensede effekter. Til tross for at det finnes mange tilgjengelige behandlingsalternativer for pasientgruppen, kan det være av klinisk verdi med nye kombinasjoner av behandlinger.

De tre aktuelle virkestoffene er allerede tatt i bruk til behandling av myelomatose, men det er ingen av legemidlene som har godkjent indikasjon for bruk i denne trippelkombinasjonen.

Dokumentasjonsgrunnlag:

Forslagsstiller henviser til en pågående fase 3 studie med pasienter (N=466) som har relapsed og/eller refraktær myelomatose og har gjennomgått minst ett tidligere behandlingsregime. I studien sammenliknes behandling med daratumumab+karfilzomib+deksametason (D-Kd) mot karfilzomib+ deksametason (Kd). Det oppgis i en pressemelding fra Amgen at D-Kd gav en 37% reduksjon i risiko for progresjon sammenliknet med Kd (HR=0.630; 95% CI: 0.464, 0.854; p=0.0014). Resultater fra studien er foreløpig ikke publisert.

Det er også utført en fase 1 studie hvor 85 pasienter fikk kombinasjonsbehandlingen med D-Kd. Primært utfallsmål i studien var sikkerhet og tolerabilitet av trippelbehandling (1).

Daratumumab:

Daratumumab (CD 38 antistoff) har godkjent indikasjon for behandling både hos ny-diagnostiserte og i senere behandlingslinjer. Bruken inkluderer monoterapi og i ulike kombinasjoner.

Daratumumab er foreløpig besluttet innført i norske sykehus som monoterapi i senere linjer og i kombinasjon med bortezomib etter minst en tidligere behandling.

Karfilzomib:

Karfilzomib (proteasomhemmer) har godkjent indikasjon for behandling av pasienter med relapsed eller refraktær myelomatose som har fått minst ett tidligere regime i ulike kombinasjoner.

Karfilzomib er foreløpig besluttet innført i norske sykehus som kombinasjonsbehandling med deksametason.

**Antall pasienter:** Ut i fra opplysninger i forslaget er ca. 100 pasienter aktuelle for behandling med kombinasjonen D-Kd hvert år.

**Legemiddelkostnader (inkl. mva)**

På grunn av manglende MT for aktuell trippelkombinasjon er kostnadene beregnet på bakgrunn av dosering av de ulike preparatene angitt for godkjente kombinasjoner.

Månedskostnad i LIS AUP for behandling med karfilzomib i ulike kombinasjoner:

Månedskostnad i LIS AUP for behandling med daratumumab som monoterapi eller i ulike kombinasjoner: [REDACTED]

Sykehus

Kombinasjonsbehandling med daratumumab+ karfilzomib og deksametason har foreløpig ikke MT. Etter det Legemiddelverket kjenner til er det ikke søkt om indikasjonsutvidelse hos EMA for noen av legemidlene som inngår i den aktuelle trippelkombinasjonen. [REDACTED]

Se vurdering under

*Chari A, Martinez-Lopez J, Mateos MV, et al. Daratumumab plus carfilzomib and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood. 2019;134 (5):421–431. doi:10.1182/blood.2019000722*

- Legemiddelverket vurderer at kombinasjonsbehandling med daratumumab, karfilzomib og deksametason til behandling av myelomatose kan være egnet for nasjonal hurtig metodevurdering. Tilgjengelig dokumentasjon for denne trippelkombinasjonen er foreløpig begrenset, og det er etter det legemiddelverket kjenner til ikke søkt om aktuell indikasjonsutvidelse for et eller flere av legemidlene.
- Ved et senere tidspunkt, dvs. ved evt. søknad om indikasjonsutvidelse, vil metoden metodevarsles og dialog med produsent (er) ifm. innlevering av dokumentasjon kan starte.
- Det er gitt oppdrag om en fullstendig metodevurdering av legemidler innenfor myelomatose og den er under planlegging hos FHI. Relevans av bestillinger av hurtig metodevurderinger innenfor myelomatose må derfor avklares mot den fullstendige metodevurderingen og de behandlingssituasjonene som skal inkluderes her.

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_122

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste utgave kom i september 2018

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

FHI arbeider med en fullstendig metodevurdering relatert til myelomatose, men vi mener denne bestillingen faller utenfor oppdraget FHI har, og at det bør bestilles en hurtig metodevurdering

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.5. 2017 NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

## Saksnummer 3 - 20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_096\_Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst en behandling, spesifisert til der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmer (Forslag)**

#### **Kort om metoden fra forslaget:**

- Forslagsstiller er produsent, Abbvie
- Metoden er tidligere vurdert og ble besluttet i Beslutningsforum for nye metoder  
*26.08.2019: Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer (ID2018\_017)*
- Produsent sendte inn et nytt forslag hvor det ble bedt om at det vurderes hvorvidt begrensningen som omhandler «tidligere bruk av signalveishemmere» kan fjernes.
- Forslaget ble behandlet i Bestillerforum RHF 18. november 2019 med beslutningen:  
*«Bestillerforum RHF opprettholder beslutningen for ID2018\_017 fra 26.08.2019. Bestillerforum RHF minner om at produsenten har anledning til å sende inn et nytt forslag til Nye metoder. Dette forslaget bør presentere hvilken dokumentasjon som skal legges til grunn for vurderingen av den aktuelle pasientgruppen».*

#### **Innspill fra AbbVie (hele innspillet er vedlagt)**

- Produsent har 3. desember 2019 sendt inn et innspill/notat med beskrivelse av nye data
- En tabell presenterer en oppsummering av data (ikke uttømmende) som tidligere ikke er vurdert av Legemiddelverket. Ved å sammenstille relevante data for venetoklaks vs. idelalisib vil det være mulig å svare på behovet for dokumentasjon slik dette er kommentert av Legemiddelverket. På den måten vil man kunne vurdere “effekt i sekvens etter ibrutinib” og “relativ effekt vs. idelalisib”, stratifisert på del(17p) ved diagnosetidspunkt. Dette vil muliggjøre en metodevurdering av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab vs. idelalisib.
- Det er to hovedutfordringer ved å ikke bestille en ny vurdering:
  - Å ikke bestille metoden innebærer i realiteten at man sier nei til metoden uten å i det hele tatt ha vurdert dataene, og man likestiller beslutningen med andre saker der man beslutter nei fordi man mener at metoden ikke skal innføres. Å bare si nei uten en reell vurdering er en mye mer usikker beslutning enn å basere en beslutning på de dataene som finnes.
  - Anbudet påvirkes uheldig av begrensningen, og dette får man ikke ryddet opp i uten en vurdering.

# NYE METODER

## **Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen er vedlagt)**

- Legemiddelverkets vurdering er at det er grunnlag for å se nærmere på dokumentasjonsgrunnlaget fra AbbVie i en metodevurdering av pasientpopulasjoner som ikke ble omfattet av ID2018\_17.
- Siden bruken som AbbVie ønsker metodevurdert er innenfor godkjent indikasjon, vurderer Legemiddelverket at det er aktuelt å gjøre en metodevurdering. Det er vanskelig for Legemiddelverket å ta stilling til nivå av metodevurdering/løp basert på det innsendte forslaget. Beslutningsteksten knyttet til innføringen av VR (ID2018\_017) gjenspeiler at analysen som lå til grunn for vurdering av kostnadseffektivitet var en kostnadsminimeringsanalyse som belyste scenarioet der VR erstattet ibrutinib i behandlingen av KLL. Dersom VR skal sammenlignes med legemidler som brukes i sekvens etter ibrutinib (legemidler som har andre virkemekanismer enn venetoklaks) vil VR trolig komme i tillegg til, ikke erstatte, komparatoren i behandlingsløpet innen KL. Dermed er det behov for å etablere kostnadseffektiviteten til denne bruken av legemiddelet gjennom en kostnad-nytte analyse (CUA).
- For pasienter som hadde påvist del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet, vil det koste om lag 22,4-67,2 millioner kr (maks AUP inkl mva) i år fem å behandle 10-30 nye pasienter med VR etter ibrutinib.

## **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Faglig innspill om at det er klinisk behov for metoden og at det haster å gjøre en metodevurdering.

Samlet vurdering / prioritering: Ønskelig med en nasjonal metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

## **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for maligne blodsykdommer kan påvirkes, siste utgave 31.01.2019, ny utgave kommer snart. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Ny indikasjon, ingen endring av finansieringsansvar. Finansieringsansvar hos RHF-ene siden 15.07.2016.

# 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):

AbbVie

Navn på kontaktperson:

Fredrik Holmboe

Telefonnummer:

4020 3448

E-postadresse:

fredrik.holmboe@abbvie.com

Dato og sted:

12.09.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon II

Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi

(Metoden er allerede vurdert og godkjent i bruk for pasienter som ikke tidligere er behandlet med signalveishemmere. Metoden ble ikke vurdert for pasienter tidligere behandlet med signalveishemmere, og disse pasientene med den dårligste prognosen og få behandlingsalternativer får igjennom vedtaket ikke tilgang etter beslutningen. Forslaget er en bestilling for å kunne vurdere om hvorvidt begrensningen som omhandler «tidligere bruk av signalveishemmere» kan fjernes)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab (VR) til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, **spesifisert til** der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmer

Indikasjon: *Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere 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?)

KLL pasienter som er refraktære til 1L behandling eller som har fått tilbakefall kan i dag behandles med kjemoimmunterapi (KIT), ibrutinib, idelalisib+rituksimab eller venetoklaks-rituksimab (VR) og målet er å redusere symptomer, forbedret OS, PFS og livskvalitet. Indikasjonen er allerede vurdert og godkjent, men tilgangen er begrenset i beslutningen slik at VR ikke kan gis hvis signalveishemmer (ibrutinib eller idelalisib) er gitt tidligere, uavhengig av hvor mange tidligere behandlinger pasienten har mottatt. Det finnes altså spesifikke pasientgrupper som gjennom vedtaket nå er avskåret fra ytterligere behandling.

Dette er uheldig ettersom pasienter som tidligere har fått signalveishemmer ofte også har del(17p) eller er refraktære for kjemoterapi eller ikke har oppnådd tilstrekkelig respons med KIT, og nå automatisk blir avskåret fra mer behandling ved å utelukke VR. VR er et alternativ etter signalveishemmere, hvor pasienten som oftest ikke skal ha KIT og også siden Bcl2 hemming representerer en annen virkningsmekanisme enn signalveishemmere. Venetoklaks har den egenskapen at den også kan fjerne resistente kloner, gi respons i pasienter med en sykdom som er av høy risiko (del(17p)) og kan gis til pasienter som er kontraindisert til signalveishemmere eller KIT.

LIS anbudsutsetter for 2020 VR for denne indikasjonen i konkurranse med ibrutinib. Tilgangen til behandling for pasienter som går videre i behandlingsforløpet vil være svært ulikt avhengig av anbudets utfall. Blir ibrutinib anbudsvinner vil ingen pasienter ha mulighet for videre behandling etter progresjon, bivirkninger eller resistensutvikling.

Legemiddelverkets forenklede løp med metodevurdering der man gjør enklere vurderinger av metoder som skal inngå i anbud bør vurderes.

| 4. Forslaget gjelder:                                              | Ja                                  | Nei                      |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| En helt ny og innovativ metode                                     | <input type="checkbox"/>            | <input 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 type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk?                                            | <input checked="" 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?                                  | <input type="checkbox"/>            | <input type="checkbox"/> |

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

## 5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

\*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 <u>ikke</u> er CE-merket | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre                                                          | <input type="checkbox"/> |
| Screening                                                          | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud                        | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten                           | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv)                                                    | <input type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

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"/>            |

"Klikk her og 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Behandlingen initieres av hematolog i spesialisthelsetjenesten og finansieringsansvaret ligger i spesialisthelsetjenesten.

Legemidlet er inkludert i LIS anbud for onkologipreparater for 2020 (LIS2007).

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

Ja      Nei  
☒      ☐

Venetoklaks er nevnt i nasjonale faglige retningslinjer.

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?))

Kronisk lymfatisk leukemi.

Pasienter som er berørte befinner seg potensielt i alle behandlingslinjer, kan ha fått en eller flere ulike behandlinger i sekvens og kan ha del(17p) eller ikke. Felles for dem er minst en tidligere behandling og at de har mottatt behandling med signalveishemmer. Spesifikt vil det gjelde pasienter som

1. Ved diagnosetidspunkt er identifisert med del(17p) eller TP53 mutasjon
2. Pasienter som senere i behandlingen identifiseres med del(17p) eller TP53 mutasjon
3. Pasienter som har utviklet resistens ved signalveishemmer
4. Pasienter som opplever tap av effekt ved signalveishemmer
5. Pasienter som opplever bivirkning ved signalveishemmer

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.

Man bør vurdere om man kan anvende et forenklet løp (rett i anbud) ettersom indikasjonen inngår i onkologi-anbudet for 2020 (LIS2007).

Dersom man skal gjøre analyser må det avgjøres hvilke analyser som er tilstrekkelige (og som man realistisk kan gjøre med tanke på datagrunnlag) for å fjerne begrensningen på pasientenes tilgang.

P – Pasienter som har mottatt signalveishemmer (dette kan avhenge av mutasjon og tidspunkt for manifestasjon, tidligere behandlinger, hvilke sekvenser, hvilken linje). Det må avklares hva som i tilfelle vil være tilstrekkelig, fordi alle muligheter ikke kan analyseres ettersom det totale pasientantallet av alle de ulike subpopulasjonene ikke er mer enn 10 til kanskje 30 pasienter (ref. metodevurderingen sak ID2018\_017)

I – VR

C – kan ibrutinib være en proxy for annen behandling? Signalveishemmere ble likestilt da de ble vurdert i forrige omgang, og som en pragmatisk tilnærming i et forenklet løp inn i anbud kan dette være hensiktsmessig. Alternativt idelalisib?

O – PFS, (OS, MRD (minimal residual disease))

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

Indikasjonen er nylig vurdert (sak ID2018\_017) og beslutning ble fattet med en begrensning. Dette ble gjort på bakgrunn av manglende sekvensielle, ikke fordi en analyse viste at metoden ikke burde tas i bruk der det nå er gjort en begrensning. Det finnes flere pasienter som basert på beslutningen ikke vil kunne få ytterligere behandling. Disse er også avskåret fra å søke unntak.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Spesielt pasientene som nå ikke får tilgang har et mer alvorlig sykdomsforløp og ofte med del(17p). Ettersom de har progrediert på en signalveishemmer, har utviklet resistente kloner eller av andre grunner ikke skal ha signalveishemmer (i.e kontraindisert).

Forventet effekt

Kombinasjonsbehandlingen er forventet å ha god effekt i relevant gruppe, også etter behandling med signalveishemmere. Det vil antagelig være utfordrende med data for hver lille subpopulasjon som nå ikke er dekket av beslutningen.

Sikkerhet

**De vanligste bivirkningene ( $\geq 20$  %) av enhver grad** hos pasienter i studien som fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab, var nøytropeni, diaré og øvre luftveisinfeksjoner.

**De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene ( $\geq 2$  %)** hos pasienter som fikk venetoklaks i kombinasjon med rituksimab eller som monoterapi, var pneumoni, febril nøytropeni og tumorlysesyndrom.

Dosen trappes gradvis opp over fem uker for å redusere risiko for tumorlyse.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Legemiddelverket anslo i metodevurderingen at metoden er aktuell for 30 KLL pasienter som har fått tilbakefall etter 1L behandling og 10 (kanskje opp mot 30) som har del(17p) og tidligere har fått ibrutinib.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Legemiddelverket anslo i sin rapport at det vil komme en merutgift på 14,7 millioner NOK (maks AUP inkl mva) i år fem om VR benyttes fremfor idelalisib for ti pasienter.

Dette kostnadsoverslaget tar ikke hensyn til at effekten av VR som viser en lengre PFS enn idelalisib og vurderer heller ikke kostnader assosiert ved progresjon på idelalisib som vil trigge en ny behandlingsskema. Håndtering av mulige alvorlige bivirkninger som kraftig diaré og kolitt, samt opportunistiske infeksjoner av typen *Pneumocystis jirovecii*- pneumoni (PJP) og forhøyede leververdier ved idelalisib er heller ikke tatt med.

Videre inkluderer heller ikke utregningen ressursbruk knyttet til at noen pasienter med dagens begrensning vil stå uten behandlingsalternativer.

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

Forventes oppdatering i desember 2019 og at VR inkluderes

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.)

Sak ID2018\_017

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/venclxyto-epar-product-information_no.pdf)

Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax–Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2018 Mar 22;378(12):1107–20.

Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Feb;37(4):269–77.

Langtidsdata for intervensjon og komparator har kommet/kommer.

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

AbbVie

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

Metoden har MT og har fått indikasjonen innført.

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

Begrensning av tilgangen er utfordrende som følge av mange mindre pasientgrupper, flere mulige behandlingskombinasjoner og likebehandling. Sekvensiering foregår ved alle indikasjoner, og det må gjøres en avveining mellom krav til dokumentasjon og rimeligheten i kravet i forhold til populasjonens størrelse, mulighet for å fremskaffe relevante data og arbeidsbyrden for både leverandør og myndigheter. Dersom man som prinsipp alltid etterspør analyser for alle mulige sekvenser og subpopulasjoner så vil hver eneste indikasjon som skal vurderes måtte inkludere svært mange flere analyser enn det som gjennomføres i dag. Med en total pasientgruppe på 10-30 så blir det umulig å gjøre separate analyser som blant annet avhenger av mutasjoner, tidspunkt der disse utvikles, linjer og sekvenser i forkant. Dette er ikke mulig ift. data, og ikke hensiktsmessig selv om PICO i prinsippet er ulik for alle disse.

Konsekvensen er at 10-30 enkeltpasienter årlig, dvs. de som har kommet til veis ende i behandlingsforløpet, ikke kan tilbys VR dersom de allerede har fått signalveishemmer. Venetoklaks er også det eneste av de nye medikamentene som i en klinisk studie har vist å ha effekt etter signalveishemmere, men er det eneste som ikke kan brukes. I tillegg er det fattet en beslutning på indikasjonen, og når metoden ikke lenger er under vurdering er pasientene avskåret også fra unntaksordningen.

Vi mener det er gode grunner for å vurdere et forenklet løp i denne saken. Når man skal innføre nye metoder og sende dem i anbud så bør de få gå inn i anbudet på like vilkår. Det er også problematisk i forhold til likebehandling, fordi det ikke er krav om å vise effekt i ulike linjer og sekvenser for andre legemidler i samme anbud. Signalveishemmere ble ansett som like da de ble besluttet innført, og det er mulig å anse ibrutinib som en tilstrekkelig proxy for indikasjonen.

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.)

AbbVie eier og markedsfører legemiddelet.

Fornebu, 3. desember 2019

## Innspill til Nye metoder vedrørende venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon IV ID2019\_096

ID2019\_096 ble diskutert av Bestillerforum i møte 18.11.19. En eventuell åpning av saken betinger en beskrivelse av data som kan legges til grunn i en ny vurdering. Nedenfor vil vi redegjøre for dette.

Metodevurderingen ID2018\_17 omhandler venetoklaks i behandling av blodkreft, kronisk lymfatisk leukemi. Den innsendte dokumentasjonen ble gjort i henhold til indikasjonen «*Venclyxto i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.*». I tråd med retningslinjene for valg av komparator ble ibrutinib ansett som mest relevant. Det vil si at det var data vs. ibrutinib (komparator) som ble diskutert og vurdert. Den helseøkonomiske analysen baserte seg på denne sammenlikningen.

Data vs. idelalisib, eller i sekvens etter ibrutinib, ble ikke vurdert. Dette bekreftes i Legemiddelverkets kommentar: «*Basert på innsendt dokumentasjon i metodevurderingen kunne ikke Legemiddelverket vurdere kostnadseffektivitet for følgende populasjoner[.....]*». AbbVie sendte inn en dokumentasjonspakke til bestilling ID2016\_073 som omhandlet monoterapi-indikasjonen i all hovedsak i sekvens etter signalveishemmerene ibrutinib eller idelalisib, men denne dokumentasjonen ble ikke vurdert i ID2018\_017. Legemiddelverket etterspurte heller ikke supplerende informasjonen om dette i klokkestopp i løpet av utredningen.

Legemiddelverket har anført at det er et behov for data på relativ effekt sammenlignet med idelalisib, for effekt i sekvens etter ibrutinib.

**Beslutningsforums vedtak er i henhold til dette, og det er behov for å undersøke venetoklaks i forhold til idelalisib. Det er to spesifikke forhold som bør undersøkes:**

- **Bruk av venetoklaks vs. idelalisib i pasienter med del(17p) ved diagnosetidspunkt som er behandlet med ibrutinib i førstelinje**
- **Bruk av venetoklaks vs. idelalisib i pasienter uten del(17p) som er behandlet med ibrutinib i andrelinje**

I tabellen nederst presenteres en oppsummering av data (ikke uttømmende) som tidligere ikke er vurdert av Legemiddelverket. Ved å sammenstille relevante data for venetoklaks vs. idelalisib vil det være mulig å svare på behovet for dokumentasjon slik dette er kommentert av Legemiddelverket. På den måten vil man kunne vurdere “effekt i sekvens etter ibrutinib” og “relativ effekt vs. idelalisib”, stratifisert på del(17p) ved diagnosetidspunkt. Dette vil muliggjøre en metodevurdering av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab vs. idelalisib.

Det er to hovedutfordringer ved å ikke bestille en ny vurdering:

1. Å ikke bestille metoden innebærer i realiteten at man sier nei til metoden uten å i det hele tatt ha vurdert dataene, og man likestiller beslutningen med andre saker der man beslutter nei fordi man mener at metoden ikke skal innføres. Å bare si nei uten en reell vurdering er en mye mer usikker beslutning enn å basere en beslutning på de dataene som finnes.
2. Anbudet påvirkes uheldig av begrensningen, og dette får man ikke ryddet opp i uten en vurdering.

Vi håper dette er tilstrekkelig for å bestille saken på nytt, slik at en metodevurdering kan gjennomføres og danne grunnlag for en beslutning om hvorvidt man skal innføre venetoklaks i kombinasjon med rituksimab også til pasienter som har vært behandlet med ibrutinib.

Med vennlig hilsen  
for AbbVie AS

**Fredrik Holmboe**

E-mail: [fredrik.holmboe@abbvie.com](mailto:fredrik.holmboe@abbvie.com)

Tel.: +47 67 81 80 00

Mob.: +47 40 20 34 48

| Forfatter                                                          | Tittel/innhold                                                                                                                                                                           | Referanse link                                                                                                                                                                                                                                                                                | Konklusjoner fra forfatter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Relativ effekt vs idelalisib                                       |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Artikler/data med relevans for å vise relativ effekt vs idelalisib |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Seymour J, et al                                                   | Four-Year Analysis of MURANO Study Confirms Sustained Benefit of Time-Limited Venetoclax-Rituximab (VenR) in R/R CLL                                                                     | <a href="https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper123930.html">https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper123930.html</a><br><br>4 års oppdatering fra Murano studien:<br><a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523712">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523712</a> | Four-year data from MURANO demonstrate sustained PFS and OS benefits with VenR versus BR. 24-month post-treatment cessation PFS was 68.0% in pts completing 2 years of Ven, and pts who attained PB uMRD showed particularly durable responses. These follow-up data provide further support for the application of time-limited VenR in R/R CLL.                                                    |
| Furman, et al                                                      | Final Results of a Randomized, Phase III Study of Rituximab With or Without Idelalisib Followed by Open-Label Idelalisib in Patients With Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia          | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30995176">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30995176</a>                                                                                                                                                                                       | The long-term efficacy and safety of treatment with IDELA was assessed in 110 patients who received at least one dose of IDELA in the primary study, 75 of whom enrolled in the extension study. The IDELA/R-to-IDELA group had a median PFS of 20.3 months (95% CI, 17.3 to 26.3 months) after a median follow-up time of 18 months (range, 0.3 to 67.6 months).                                    |
| Nettverksanalyser                                                  |                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                                    | MAIC analyse vs Furman et al                                                                                                                                                             | Data on file                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Viser at VenR er bedre enn idelalisibR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Molica S, et al                                                    | Comparison of venetoclax plus rituximab with B cell receptor inhibitors in patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and network Meta-analysis | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31724894">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31724894</a>                                                                                                                                                                                       | Our findings suggest that both venetoclax-based and ibrutinib-based regimens appear to be superior to idelalisib-based regimens with respect to PFS. Since no differences in PFS were found between the ibrutinib-based and venetoclax-based treatments, selection between these approaches in routine clinical practice may be based on side-effect profile, cost, availability and patient choice. |
| Chen, et al                                                        | Treatment Outcomes of Novel Targeted Agents in Relapse/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review                                                                      | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Treatment+outcomes+of+novel+targeted+agents+in+relapse%2Frefractory">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Treatment+outcomes+of+novel+targeted+agents+in+relapse%2Frefractory</a>                                                     | All novel targeted therapies were significantly more effective than ofatumumab and demonstrated promising prolongation of progression free survival (PFS), with a hazard ratio (HR) ranging from 0.10 to 0.52. Two novel targeted agent regimens, venetoclax plus rituximab and ibrutinib monotherapy, resulted in greater                                                                           |

|                                                                                                                                            |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                            | and Network Meta-Analysis                                                                                                                         | <a href="#">+chronic+lymphocytic</a>                                                                                                  | overall survival (HR, 0.335 and 0.361, respectively).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Effekt etter ibrutinib med og uten del(17p) og ulike linjer                                                                                |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Effekt av venetoklaks etter signalveishemmer (ibrutinib og idelalisib)-tidligere sendt inn for medodevurdering ID2016_073 men ikke vurdert |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Jones JA, et al                                                                                                                            | Venetoclax for chronic lymphocytic leukaemia progressing after ibrutinib: an interim analysis of a multicentre, open-label, phase 2 trial         | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29246803">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29246803</a>                               | The results of this interim analysis show that venetoclax has durable clinical activity and favourable tolerability in patients with relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia whose disease progressed during or after discontinuation of ibrutinib therapy.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Coutre S, et al                                                                                                                            | Venetoclax for patients with chronic lymphocytic leukemia who progressed during or after idelalisib therapy                                       | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305552">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29305552</a>                               | Venetoclax demonstrated promising clinical activity and favorable tolerability in patients with CLL whose disease progressed during or after idelalisib therapy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Stilgenbauer, et al                                                                                                                        | Venetoclax for Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia With 17p Deletion: Results From the Full Population of a Phase II Pivotal Trial.        | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29715056">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29715056</a><br>and data on file           | Including subgroup analysis of R/R CLL patients with del(17p) that received ibrutinib prior to venetoclax<br><br>For all patients, investigator-assessed objective response rate was 77% (122 of 158 patients; 20% complete remission) and estimated progression-free survival at 24 months was 54% (95% CI, 45% to 62%). <b>For 16 patients who received prior kinase inhibitors, objective response rate was 63% (10 of 16 patients) and 24-month progression-free survival estimate was 50% (95% CI, 25% to 71%).</b> |
| Artikler/data med relevans for å beskrive en hensiktsmessig sekvensiering av venetoklaks og signalveishemmere                              |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Mato A, et al                                                                                                                              | Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL: Focus on B-Cell Receptor Signal Transduction Inhibitors and Cellular Therapies | <a href="https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper123747.html">https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper123747.html</a> | An international study to identify a large cohort of pts who discontinued VEN and have been subsequently treated                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mato A, et al                                                                                                                              | Treatment Sequences and                                                                                                                           | <a href="https://ash.confex.com/ash/2019/">https://ash.confex.com/ash/2019/</a>                                                       | We conclude that BTKi in naïve or previously responsive pts and alloHSC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                      |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      | <i>Outcomes of Patients with CLL Treated with Venetoclax and Other Novel Agents Post Introduction of Novel Therapies</i>                                                                                            | <a href="http://webprogram/Paper123747.html">webprogram/Paper123747.html</a><br><br>Follow-up from <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453705">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28453705</a>                                                           | following VEN appear to be the most effective strategies with durable responses. <b>These data suggest that a number of effective regimens exist for post VEN pts, providing support for VEN use earlier in the course of CLL.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Brander DM, et al</b>                                             | <i>Durability of Responses on Continuous Therapy and Following Drug Cessation with Venetoclax and Rituximab: Long-Term Follow-up Analysis of a Phase1b Study in Patients with Relapsed CLL</i>                      | <a href="https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper126508.html">https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper126508.html</a><br><br>follow-up from: <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089635">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28089635</a> | In relapsed CLL, VenR induces deep responses within 12 mo in 67% of pts. These responses are highly durable whether on continuous or limited duration therapy, with treatment-free remissions of >4 yr now being observed. <b>Re-treatment of pts with Ven or VenR re-exposure has resulted in response in some pts.</b> In addition to long PFS, which represents time to first PD or death, pts who cease Ven in deep response have the opportunity for further disease control through reintroduction of Ven. |
| <b>Artikler/data som viser effekt av ibrutinib etter venetoklaks</b> |                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Kater AP, et al</b>                                               | <i>Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study</i> | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523712">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30523712</a><br><br>data on file                                                                                                                                          | In the VenR arm, 27 of the 194 total patients received subsequent therapy, 8 of which received ibrutinib as their next therapy.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Anderson MA, et al</b>                                            | <i>Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax</i>                                                                                                             | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473407">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473407</a>                                                                                                                                                              | A retrospective study evaluated 67 BTKi-naïve R/R CLL/SLL patients treated with Ven monotherapy or in combination with rituximab in 1 of 3 early phase trials (M12-175, M13-365, M13-982) at 2 Australian institutions between June 2011 and March 2016                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Brown J, et al</b>                                                | <i>Outcomes of Ibrutinib Therapy</i>                                                                                                                                                                                | <a href="https://ashpublications.org/blood/">https://ashpublications.org/blood/</a>                                                                                                                                                                                  | A retrospective chart review data analysis from 4 centers was conducted on 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

|                                                                                                          |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                          | <i>Given after Prior Venetoclax Therapy in Ibrutinib-Naïve Patients with Relapsed/Refractory (R/R) Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)</i>                | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3263295">article/132/Supplement%201/5556/263295/Outcomes-of-Ibrutinib-Therapy-Given-after-Prior</a>    | ibrutinib-naïve, R/R CLL patients previously treated with Ven                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Mato R, et al</b>                                                                                     | <i>Efficacy of Therapies Following Venetoclax Discontinuation in CLL: Focus on B-Cell Receptor Signal Transduction Inhibitors and Cellular Therapies</i> | <a href="https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper123747.html">https://ash.confex.com/ash/2019/webprogram/Paper123747.html</a>               | We demonstrated that therapy selection following VEN requires consideration of prior novel agent exposure and reasons for discontinuation. We conclude that BTKi in naïve or previously responsive pts and alloHSCT following VEN appear to be the most effective strategies with durable responses. These data suggest that a number of effective regimens exist for post VEN pts, providing support for VEN use earlier in the course of CLL.                                                                                                                                                                                               |
| <b>Mato A, et al</b>                                                                                     | <i>Clinicopathological features and outcomes of progression of CLL on the BCL2 inhibitor venetoclax</i>                                                  | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473407">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28473407</a>                                             | A multicenter, retrospective cohort study of 141 CLL patients (98% had R/R CLL) treated with Ven across 19 United States academic and community cancer centers, evaluated outcomes, toxicities, and treatment selection following Ven discontinuation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Tilleggs litteratur for respons i ulike subgrupper og verdi av å legge rituksimab til venetoklaks</b> |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Roberts AW, et al.</b>                                                                                | <i>Duration of response: Efficacy of venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia is influenced by disease and response variables</i>             | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624969/figure/absf1/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6624969/figure/absf1/</a> | In multiple regression analyses, bulky lymphadenopathy (≥5 cm) and refractoriness to B-cell receptor inhibitor (BCRi) therapy were significantly associated with lower CR rate and shorter DoR. Fewer prior therapies were associated with higher CR rate, but not DoR. Chromosome 17p deletion and/or TP53 mutation and NOTCH1 mutation were consistently associated with shorter DoR, but not probability of response. Thus, both pretreatment factors and depth of response correlated with DoR with venetoclax. Patients without bulky lymphadenopathy, BCRi-refractory CLL, or an adverse mutation profile had the most durable benefit. |
| <b>O' Brien S, et al</b>                                                                                 | <i>Outcomes with ibrutinib by line of therapy and post-ibrutinib</i>                                                                                     | <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30767298">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30767298</a>                                             | This integrated analysis included 271 ibrutinib-treated non-del(17p) patients with CLL (136 TN and 135 R/R). Median progression-free survival (PFS) was not reached for subgroups with 0 and 1/2 prior                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                          |                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                          | <i>discontinuation in patients with chronic lymphocytic leukemia: Phase 3 analysis</i>                                                                                                                 |                                                                                                                                   | therapies but was 40.6 months for patients with $\geq 3$ therapies (median follow-up: TN, 36 months; R/R, 44 months).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Roberts AW, et al</b> | <i>Impact of Adding Rituximab to Venetoclax on the Rate, Quality, and Duration of Response in Patients With Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia: A Cross-study Multivariable Analysis</i> | Roberts AW, et al. Poster #P209. 21 <sup>st</sup> EHA Annual Meeting; June 9 – 12, 2016                                           | Combination with rituximab, bulkiness of adenopathy, del(17p), del(11q) and dose of venetoclax were identified as response-modifiers for CR and/or risk of relapse in the multivariable analysis across two trials<br><br><b>Combination with rituximab significantly increases CR rates (51% versus 20% with monotherapy)</b> and the durability of remissions over venetoclax monotherapy, after adjustment for other response-modifiers |
| <b>Freise KJ, et al</b>  | Relationship between venetoclax exposure, rituximabcoadministration, and progression-free survival in patients withrelapsed or refractory chronic lymphocytic leukemia:demonstration of synergy        | <a href="https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hon.2373">https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hon.2373</a> | <b>The analysis demonstrates a concentration-dependent effect of venetoclax on PFS and also a synergistic effect with rituximab.</b> Com-bining venetoclax with the CD20 targeting monoclonal antibody rituximab in R/R CLL/SLLpatients provides substantial synergistic benefit compared with increasing the venetoclax monotherapy dose                                                                                                  |



Bestilling nr ID2019\_096

**Tittel på bestillingen:**

Venetoklaks (Venclyxto) - Indikasjon IV  
Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling (også der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmere)

**Medisinsk effekt og nyhetsverdi:**

Metoden er allerede vurdert og godkjent i bruk for pasienter som ikke tidligere er behandlet med signalveishemmere. Produsenten fremmet et forslag om å kunne vurdere hvorvidt begrensningen som omhandler «tidligere bruk av signalveishemmere» kunne fjernes. Dette ble diskutert av Bestillerforum i møte 18.11.19. Bestillerforum RHF opprettholdt beslutningen for ID2018\_017 fra 26.08.2019.

Produsenten har sendt inn forslag til aktuell dokumentasjon basert på følgende tekst fra Bestillerforum: *«Bestillerforum RHF minner om at produsenten har anledning til å sende inn et nytt forslag til Nye metoder. Dette forslaget bør presentere hvilken dokumentasjon som skal legges til grunn for vurderingen av den aktuelle pasientgruppen.»*

Indikasjon: *Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling.* Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) har fått markedsføringstillatelse basert på MURANO studien som evaluerte effekt og sikkerhet av venetoklaks i kombinasjon med rituksimab (VR) sammenlignet med bendamustin + rituksimab (BR) hos pasienter med tidligere behandlet KLL. Studien inkluderte behandlingstrengende R/R KLL. Pasientene kunne ha mottatt 1-3 tidligere behandlinger (inkludert minimum et behandlingsregime med cytostatika). Pasienter som tidligere var behandlet med bendamustin kunne inkluderes hvis tidligere respons etter behandling hadde en varighet på minimum 24 måneder. Bare 2% av de inkluderte pasientene i MURANO studien som ligger til grunn for metodevurderingen ID2018\_17 hadde tidligere mottatt B-cellereseptor-signalveishemmere.

KLL pasienter med del(17p)/TP53 mutasjon har den dårligste prognosen. Av pasientene i MURANO studien hadde 26,9 % del17p og 26,3 % hadde TP53 mutasjon. Det er kjent at pasienter med del17p/TP53 responderer dårligere på behandling med kjemoimmunterapi enn pasienter uten denne mutasjonen. Disse pasientene mottar i norsk klinisk praksis ibrutinib i 1. linje.

Produsenten har sendt inn forslag til referanser de anser som relevante. Firmaet fremholder at det er *«behov for å undersøke venetoklaks i forhold til idelalisib.»*

- *Bruk av venetoklaks vs. idelalisib i pasienter med del(17p) ved diagnosetidspunkt som er behandlet med ibrutinib i førstelinje*
- *Bruk av venetoklaks vs. idelalisib i pasienter uten del(17p) som er behandlet med ibrutinib i andrelinje*

**Legemiddelkostnader (inkl. mva)**

For pasienter som hadde påvist del(17p)/TP53 mutasjon på diagnosetidspunktet, vil det koste om lag 22,4-67,2 millioner kr (maks AUP inkl mva) i år fem å behandle 10-30 nye pasienter med VR etter ibrutinib.



|                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Finansieringsordning:</b><br>Sykehus                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):</b><br>Venetoklaks i kombinasjon med rituksimab er indisert til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som har fått minst én tidligere behandling. |
| <b>Leveringstid:</b><br>Ikke us.                                                                                                                                                                                                         |

#### Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Legemiddelverkets vurdering er at det er grunnlag for å se nærmere på dokumentasjonsgrunnlaget fra AbbVie i en metodevurdering av pasientpopulasjoner som ikke ble omfattet av ID2018\_17.

Siden bruken som AbbVies ønsker metodevurdert er innenfor godkjent indikasjon, vurderer Legemiddelverket at det aktuelt å gjøre en metodevurdering. Det er vanskelig for Legemiddelverket å ta stilling til nivå av metodevurdering/løp basert på det innsendte forslaget. Beslutningsteksten knyttet til innføringen av VR (ID2018\_017) gjenspeiler at analysen som lå til grunn for vurdering av kostnadseffektivitet var en kostnadsminimeringsanalyse som belyste scenarioet der VR erstattet ibrutinib i behandlingen av KLL. Dersom VR skal sammenlignes med legemidler som brukes i sekvens etter ibrutinib (legemidler som har andre virkemekanismer enn venetoklaks) vil VR trolig komme i tillegg til, ikke erstatte, komparatoren i behandlingsløpet innen KL. Dermed er det behov for å etablere kostnadseffektiviteten til denne bruken av legemiddelet gjennom en kostnad-nytte analyse (CUA).

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_096

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste utgave 31.01.19, ny utgave kommer snart

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 15.7.2016      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

## Saksnummer 4-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_116 Esketamin (Spravato) til behandling ved behandlingsresistent depresjon (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Ny formulering av et eksisterende virkestoff: Nesespray
- Metoden kan virke sederende og gi dissosiative symptomer, i tillegg til at det er fare for misbruk og avhengighet.
- Nytt behandlingsprinsipp. Behov for å se på påvirkning av organisering. Foreta vurdering av etablering/innføring av rutiner for administrasjon av legemiddelet i norsk klinisk praksis.
- En depresjon omtales som farmakoresistent når pasienten behandles medikamentelt og han/hun ikke har hatt utbytte av behandling i form av to eller flere antidepressiver av forskjellig klasse i egnet dose over egnet tidsrom.
- Statens legemiddelverk foreslår en kostand-nytte analyse.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

Innspill: Har ingen erfaring med og er ikke kjent med at metoden benyttes i dag. I dag finns det andre behandlingsformer, men ingen etablerte like alternativer til metoden. Klinisk er det behov for bedre depresjonsbehandling, spesielt til angitt gruppe. Mener ikke det haster å gjennomføre en metodevurdering av denne metoden, det er for tidlig. Dokumentasjonen for effekt bør være bedre før metode utarbeides.

Samlet vurdering/prioritering; Ikke ønskelig med nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt.

##### Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

##### Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

##### Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

##### Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten som er fra 2009. Kan også være aktuelt å omtale dette legemiddelet i Nasjonal veileder for vanedannende legemidler med hensyn til misbruk og avhengighetsrisiko.
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.

##### Finansieringsdivisjonen:

- Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 01.2.2020.
- Metodevurdering/ beslutning bør antagelig også vurdere om legemidlet skal kunne forskrives på resept.

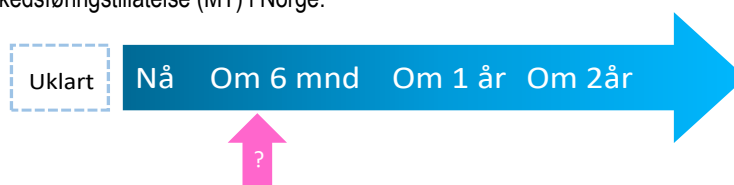


## Esketamin (Spravato) til behandlingsresistent depresjon

Type metode: Legemiddel  
Område: Allmennmedisin; Psykisk helse  
Virkestoffnavn: esketamine  
Handelsnavn: Spravato (1)  
ATC-kode: N06AX  
MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International N.V.  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av et eksisterende virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). US Food and Drug Administration (FDA) har innvilget MT for produktet (1, 2).

### Beskrivelse av den nye metoden

Esketamine er en non-competitive N-methyl D-aspartate (NMDA) reseptor antagonist. Det antas at legemiddelet skal brukes sammen med et peroralt antidepressiva til voksne pasienter diagnostisert med behandlingsresistent depresjon. Ettersom bruk av esketamine kan virke sederende og gi dissosiasive symptomer, i tillegg til at det er fare for misbruk og avhengighet, er det i US etablert spesielle rutiner for administrasjon av legemiddelet. Det antas at det kan være behov for slik rutiner også ved behandling med esketamine i norsk klinisk praksis (1,2).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Depresjon er en bred og heterogen diagnosegruppe med sentrale symptomer som senket stemningsleie, mangel på interesse og glede over de fleste aktiviteter, tretthet og nedsatt energi. Angst og manglende emosjonell reaktivitet er også vanlig forekommende. Det anslås at om lag hvert femte menneske vil rammes av depresjon i løpet av livet. Mange pasienter opplever også residiverende depressive episoder. Dess flere symptomer som er tilstede og som vedvarer over tid, dess alvorligere er depresjonen. En depresjon omtales som farmakoresistent når pasienten behandles medikamentelt og han/hun ikke har hatt utbytte av behandling i form av to eller flere antidepressiver av forskjellig klasse i egnet dose over egnet tidsrom (3).

### Dagens behandling

Det finnes i dag mange ulike behandlingstilbud ved depresjon, hva som velges avhenger av graden av depresjon. Behandlingen kan variere mellom ulike former for tilrettelegging av dagliglivet, kognitiv terapi, fysisk aktivitet og behandling med medikamenter. Det antas også at det er en stor andel pasienter som ikke mottar noen aktiv behandling av sin depresjon (3).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Det foreligger minst et relevant pågående prosjekt i Norge (4)

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5)
- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (6)

#### Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1)

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under (7):

| Populasjon<br>(N =antall deltagere) | Intervensjon                                                 | Kontrollgruppe                       | Utfallsmål                                                                                                                                                                       | Studienavn og<br>nummer* (fase)                        | Tidsperspektiv<br>resultater                   |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| N=139, eldre fra 65 år              | Intranasal Esketamine pluss en oral antidepressiva           | Placebo pluss en oral antidepressive | Primært endepunkt: endring fra base line i Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), total score ved avslutning av studien og etter den dobbel blindede induksjonsfasen | <a href="#">NCT02422186</a> ,<br>TRANSFORM 3, Fase III | Avsluttet august 2017, resultater foreligger   |
| N=236, voksne fra 18 år             | Intranasal Esketamine pluss en oral antidepressiva           | Placebo pluss en oral antidepressive | Primært endepunkt: endring fra base line i Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), total score ved avslutning av studien og etter den dobbel blindede induksjonsfasen | <a href="#">NCT02418585</a> ,<br>TRANSFORM 2, fase III | Avsluttet november 2017, resultater foreligger |
| N=346, voksne fra 18 -64 år         | Intranasal esketamine 84 mg plus en oral antidepressiva      | Placebo pluss en oral antidepressive | Primært endepunkt: endring fra base line i Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), total score ved avslutning av studien og etter den dobbel blindede induksjonsfasen | <a href="#">NCT02417064</a> ,<br>TRANSFORM 1, fase III | Avsluttet februar 2018, resultater foreligger  |
| N= 719, voksne 18-64 år             | Intranasal Esketamine pluss en oral antidepressiva           | Placebo pluss en oral antidepressive | Primært endepunkt: residiv av depresjon                                                                                                                                          | <a href="#">NCT02493868</a> ,<br>SUSTAIN -1, fase III  | Avsluttet februar 2018, resultater foreligger  |
| N=802                               | Long term open label Esketamine pluss en oral antidepressiva | -                                    | Primært endepunkt: Forekomst av bivirkninger og ulike effekt mål                                                                                                                 | <a href="#">NCT02497287</a> ,<br>SUSTAIN 2, fase III   | Avsluttet oktober 2017, resultater foreligger  |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                                                                      |
|----------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Nytt behandlingsprinsipp                                             |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                      |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                      |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                      |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input checked="" type="checkbox"/> | Eventuelt behov for administrative rutiner som påvirker organisering |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                                      |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                                                                      |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                                      |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

#### Hovedkilder til informasjon

1. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/esketamine/>
2. «Prescribing information» fra US godkjent av FDA. Hentet 4. september 2019.  
[https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/211243lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211243lbl.pdf)
3. [Nasjonal retningslinje for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten.](#) (2009). Hentet 4. september 2019. (Nasjonale faglige retningslinjer IS-1561). Oslo: Helsedirektoratet.
4. Smedslund G, et al. (2019). Systematisk kartleggingsoversikt om langtidseffekter av antidepressiva for depresjon. Oslo: Folkehelseinstituttet. Hentet 18. mars 2019, fra <https://www.fhi.no/cristin-prosjekter/aktiv/systematisk-kartleggingsoversikt-om-langtidseffekter-av-antidepressiva-for-/>
5. Short B, et al. (2018). [Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review.](#) Lancet Psychiatry. 5(1), 65-78.
6. Esketamine for treatment-resistant depression (ID1414). (2018). (Proposed [GID-TA10371]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 18. mars 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10371/documents>
7. <https://clinicaltrials.gov/>

Dato for første publisering 15.11.2019  
Siste oppdatering 15.11.2019

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_116

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonale retningslinjer for diagnostisering og behandling av voksne med depresjon i primær- og spesialisthelsetjenesten

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

Kan også være aktuelt å omtale dette legemiddelet i Nasjonal veileder for vanedannende legemidler med hensyn til misbruk og avhengighetsrisiko

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn: Torhild Hovdal  
E-post: Torhild Torjussen Hovdal <Torhild.Torjussen.Hovdal@helsedir.no>  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

Retningslinjen er fra 2009, og foreligger i pdf format.

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2020      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Metodevurdering/ beslutning bør antagelig også vurdere om legemidlet skal kunne forskrives på resept

## Saksnummer 5-19 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_123\_ Embolisering av arterier i prostata (PAE) som behandling av godartet forstørret prostata (benign prostatahyperplasi) (metodevarsel).**

#### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Bakgrunn for utarbeiding av metodevarselet er en forespørsel fra det regionale fagdirektørmøtet i Helse Sør-Øst. Det ble stilt spørsmål ved om det er behov for en metodevurdering for å få avklart effekt og sikkerhet før metoden eventuelt innføres videre. Forslaget ble spilt inn til Nye metoder og metodevarsel er utarbeidet av FHI.
- Metoden er ikke tatt i omfattende bruk i Norge. Den er etablert på Aker og flere sykehus er i oppstart. Det finnes flere produsenter av midler for metoden, der flere er CE-merket og et godkjent av FDA.
- Prostata-arterie-embolisering (PAE) er en mini-invasiv, vaskulær, kateterbasert okklusjonsbehandling av arteriene i prostata med partikler som leder til permanent og selektiv okklusjon.
- Ved å stenge av blodforsyningen til prostata oppnår man nekrose (vevsdød) og skrumpning av prostatavevet, med den hensikt å få bedre plass for passasje av urin gjennom urethra.
- Tilstanden prostatahyperplasi er svært vanlig. Ved 60 år vil mer enn 50% av menn ha symptomer, men ikke alle vil trenge behandling.
- Ved symptomer som ikke kan behandles medikamentelt er dagens behandling kirurgi, den vanligste metoden (over 90 %) er såkalt transurethral reseksjon (TUR-P).
- PAE kan medføre kortere liggetid på sykehus og kan gi færre bivirkninger enn kirurgi.
- Det er identifisert en systematisk gjennomgang (2017), en hurtig metodevurdering fra NICE (2018) og en hurtig metodevurdering fra Sverige (2019). De to sistnevnte konkluderer med at dokumentasjonen for sikkerhet og effekt er tilstrekkelig for at metoden kan tas i bruk.
- Det er identifisert ni kliniske studier med forventede resultater ferdig mellom 2018-2022, deriblant en større norsk studie forventet ferdigstilt i 2022.
- FHI oppgir at eksisterende hurtige metodevurderinger nylig er utført. Etter publisering av den norske RCT vil en mer robust evaluering være mulig.

#### **Innspill fra Vestre Viken HF (hele innspillet vedlagt)**

Innspill fra fagmiljøene i urologi og intervensjonsradiologi i Vestre Viken.

Metoden er i bruk i Vestre Viken (Drammen) ved spesielle indikasjoner og har vært brukt siden april 2016. Innsender er også kjent med at den er i bruk i Stavanger og ved OUS. PAE er aktuell for bruk i norsk spesialisthelsetjeneste allerede nå på spesielle indikasjoner.

Ut fra foreliggende dokumentasjon synes PAE godt egnet for BPH-pasienter med alvorlig komorbiditet eller med kunstige hjerteklaffer med behov for høygradig antikoagulasjon, hvor TUR-P er relativt kontraindisert eller kan gi alvorlige blødningsproblemer. PAE er også et behandlingsalternativ for BPH-pasienter med meget stor kjertel.

En eventuell metodevurdering bør fokusere på om PAE skal innføres som alternativ metode til TUR-P hos ordinære BPH-pasienter. Antagelig bør en slik metodevurdering avvente den pågående

# NYE METODER

randomiserte PAE vs TUR-P studien ved OUS og andre randomiserte studier. Inntil videre ønsker Vestre Viken å benytte metoden ved spesielle indikasjonsstillinger hvor det vurderes som det beste behandlingstilbudet til pasienten.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen

**Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Kjenner til at metoden er i bruk, og det er klinisk behov for metoden. Det finnes mange måter å behandle aktuelle problemstilling. Andre forhold: Teknisk vanskelig prosedyre med få komplikasjoner. Nye behandlingssteder bør dokumentere sine resultater.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

## Embolisering av arterier i prostata (PAE) som behandling av godartet forstørret prostata (benign prostatahyperplasi)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type metode                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Andre metoder                                                                                                                                             |
| Område                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Nyrer og urinveier                                                                                                                                        |
| Generisk navn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Embolisering av prostataarterien                                                                                                                          |
| Produktnavn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Embosphere Microspheres // polyvinyl alcohol particle // Embozene © Microspheres // Bead Block // DC Lumi Bead // Occlusin® 500 Embolization Microspheres |
| Produsenter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Flere                                                                                                                                                     |
| Finansieringsansvar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Spesialisthelsetjenesten                                                                                                                                  |
| <b>Status for bruk og godkjenning</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                           |
| Metoden er ikke tatt i omfattende bruk i Norge. I Norge etablert på Aker, flere sykehus i oppstart (1).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                           |
| Midler for bruk av metoden ble første gang CE merket i: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 2003, Bead Block (Polyvinyl alcohol hydrogel) - FDA: 510(k) (2)</li> <li>- 2005, Embozene™ Microspheres - FDA: 510(k) (2)</li> <li>- 2013, Embosphere® Microspheres - De Novo (3) og FDA: 510(k) (2)</li> <li>- 2013, PVA Foam Embolisation Particles - FDA: 510(k) (2)</li> <li>- DC Lumi Bead</li> </ul> Kun FDA: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Occlusin® 500 Embolization Microspheres - FDA: 510(k)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                           |
| <b>Beskrivelse av den nye metoden</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                           |
| Prostata-arterie-embolisering er en minimalt invasiv, vaskulær, kateterbasert okklusjonsbehandling av arteriene i prostata med partikler (flere midler eksisterer) som leder til permanent og selektiv okklusjon. Mål er nekrose og skrumpling av lokal prostata vev med den hensikt å få bedre plass for passasje av urin gjennom urethra.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                           |
| <b>Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                           |
| Godartet økt mengde vev i prostatakjertelen (Prostatahyperplasi, BHP) er svært vanlig blant menn. Forekomsten øker med alderen og ved 60 år vil mer enn 50% av menn ha symptomer på forstørret prostatakjertel, men ikke alle vil trenge behandling. Symptomer omfatter sterk trang til vannlating (lagringssymptomer) og ufullstendig tømning av blæren. Dette kan gi problemer som smerte og økt risiko for infeksjon.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                           |
| <b>Dagens behandling</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                           |
| Det foreligger ikke nasjonale retningslinjer. I følge nettbaserte norske kilder er kirurgi aktuelt dersom det foreligger plagsomme symptomer som ikke lar seg behandle medikamentelt. Det benyttes ulike metoder hvorav den mest vanlige (over 90 %) er såkalt transurethral reseksjon (TURP) hvor kirurgen går inn med et skop (kikkerør) i urinrøret og fjerner deler av prostata (4,5). TURP kan være forbundet med bivirkninger som midlertidige problemer med å tømme urinblæren, urinveisinfeksjon postoperativt, arrvev som gjør at urinlederen blir for trang, tørr orgasme, erektil dysfunksjon, oppfølgingsbehandling på grunn av ny BPH. Statistikken av andre anvendte behandlingsformer som åpen kirurgi, mikrobølgeablasjon, radiofrekvensablasjon og ulike laserbaserte metoder (Holmium laser og Thuliumlaser) finnes ikke for Norge. |                                                                                                                                                           |
| <b>Dokumentasjonsgrunnlag</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                           |
| <b>Metodevurderinger –norske</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                           |
| ID2018_052 Laser system (GreenLight XPS). Til behandling av forstørret prostata (benign prostatahyperplasi)<br>Beslutning 27.08.2018: Bestillerforum RHF gir <u>ikke</u> oppdrag om nasjonal metodevurdering.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                           |
| <b>Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                           |
| En systematisk gjennomgang av det østerrikske Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment konkluderte i 2017 at: "PAE [hos voksne pasienter med moderat til alvorlig nedre urinveissymptomer] er like effektivt, men sikrere enn komparator(er) TURP og åpen prostatektomi. Nye studieresultater vil potensielt kunne påvirke effektestimater betraktelig." De anbefaler imidlertid ikke utbredt bruk og anbefaler revurdering i 2021 (6).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                           |
| I 2018 konkluderte NICE i deres hurtig metodevurdering derimot at under visse forhold: "nåværende bevis for sikkerheten og effekten av PAE for godartet prostatahyperplasi er tilstrekkelig for å støtte bruken av denne prosedyren (7)".                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                           |

En nettopp (09.2019) publisert svensk hurtig metodevurdering når samme konklusjon som NICE (8).

#### Metodevarsler

I 2014 har det blitt publisert en metodevarsel av Australian Health Policy Advisory Committee on Technology (9).

#### Kliniske studier

Det foreligger dokumentasjon av 9 RCT. Av de 2 fullført, 1 «active, not recruiting», 3 «recruiting», 3 «other». Det fullførte sveitsiske RCT funnet: «PAE er assosiert med færre komplikasjoner enn TURP, men har ulemper med hensyn til funksjonelle utfall»(10). Resultatene for den andre fullførte RCT er ikke registrert på [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov).

Den største RCT med n = 140 begynte 09.2019 i Norge. Denne kan antas ha en høy ekstern gyldighet ved forventet ferdigstilling 2022. Alle andre RCTer som for øyeblikket er oppført, forventes å være fullført innen da.

| Populasjon<br>(N =antall deltagere) | Intervensjon | Kontrollgruppe  | Hovedutfallsmål                         | Studienavn og nummer* | Tidsperspektiv resultater |
|-------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------------------------------|-----------------------|---------------------------|
| 101 males over 40y                  | PAE          | TURP            | International Prostate Symptom Score    | NCT02054013           | 2022                      |
| 81 males over 60y                   | PAE          | TURP            | Maximum urinary flow                    | NCT01963312           | 2018                      |
| 80 males over 45y                   | PAE          | Sham            | International Prostate Symptom Score    | NCT02074644           | 2019                      |
| 90 males btw. 50 to 85y             | PAE          | Medical therapy | International Prostate Symptom Score    | NCT02869971           | 2020                      |
| 140 males                           | PAE          | TURP            | Quality of life due to urinary symptoms | NCT04084938           | 2022                      |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Aspekter relevante for metodevurdering

|                                                         |                                     |                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til dagens behandling           | <input checked="" type="checkbox"/> | Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som nedsatt sykkelighet/ økt livskvalitet/ økt pasienttilfredshet |
| Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling | <input checked="" type="checkbox"/> | Metodens mulige nytte er knyttet en bedret risikoprofil målt som færre bivirkninger                                    |
| Kostnader / Ressursbruk                                 | <input checked="" type="checkbox"/> | Metodens mulige nytte ligger i reduserte kostnader knyttet til liggedøgn                                               |
| Kostnadseffektivitet                                    | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                                                                                        |
| Organisatoriske konsekvenser                            | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                        |
| Etikk                                                   | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                        |
| Juridiske konsekvenser                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                        |
| Annet                                                   | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                        |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                                                                                                      |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mini-metodevurdering        | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                      |
| Vurdering på Nasjonalt nivå | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                      |
| Hurtig metodevurdering      | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                      |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                                                      |
| Annet                       | <input checked="" type="checkbox"/> | Eksisterende hurtige metodevurderinger er nylig utført, etter publisering av den norske RCT vil en mer robust evaluering være mulig. |

#### Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://beta.legeforeningen.no/contentassets/38b3ee1f44594689b1ea7b16f03d1d59/prostata-arterie-embolisering-minimal-invasiv-behandling-ved-bph.pdf>
- (2) [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1118/1/DSD\\_105.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1118/1/DSD_105.pdf)
- (3) [https://www.accessdata.fda.gov/cdrh\\_docs/reviews/DEN160040.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN160040.pdf)
- (4) <https://helsenorge.no/sykdom/underliv/forstorret-prostata>
- (5) <https://nhi.no/sykdommer/mann/prostata/prostata-godartet-forstorrelse/?page=4>
- (6) Vreugdenburg TD, Wild C. Prostate artery embolisation for benign prostatic hyperplasia. Decision Support Document No. 105; 2017. Vienna: Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment
- (7) <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg611/evidence/overview-final-pdf-4840939693>
- (8) [https://plus.rjl.se/info\\_files/infosida40495/prostata\\_arter\\_embolisering\\_20190909.pdf](https://plus.rjl.se/info_files/infosida40495/prostata_arter_embolisering_20190909.pdf)

(9)

[https://www.coaghealthcouncil.gov.au/Portals/0/HealthPACT/Prostatic%20artery%20embolisation%20to%20treat%20Benign%20Prostatic%20Hyperplasia\\_Technology%20Brief\\_November%202014.pdf](https://www.coaghealthcouncil.gov.au/Portals/0/HealthPACT/Prostatic%20artery%20embolisation%20to%20treat%20Benign%20Prostatic%20Hyperplasia_Technology%20Brief_November%202014.pdf)

(10) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6006990/>

|                   |            |
|-------------------|------------|
| Første varsel     | 01.11.2019 |
| Siste oppdatering | 01.11.2019 |

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

#### Mulig PICO:

| Populasjon (P)                                                                                      | Intervensjon (I)                                 | Komparator (C)                                | Utfall (O)                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pasienter med nedre urinveissymptomer pga. prostatahyperplasi.<br>- Prostata størrelse?<br>- Alder? | Behandling med embolisering av prostataarterier. | Konventionell transuretral prostatareseksjon. | - International Prostate Symptom Score (IPSS)<br>- The International Index of Erectile Function (IIEF)<br>- Maximum urinary flow<br>- Quality of life<br>- Bivirkninger og komplikasjoner<br>- Tid til utskriving |

## Innspillskjema forslag/metodevarsler

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

|                                                |                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1.Hvilken metode</b>                        |                                                                                                                                                                        |
| Metodens ID nummer:                            | ID2019_123                                                                                                                                                             |
| Metodens tittel:                               | Embolisering av arterier i prostata (PAE) som behandling av godartet forstørret prostata (benign prostatahyperplasi)                                                   |
| <b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b> |                                                                                                                                                                        |
| Fornavn, Etternavn                             | Halfdan Aass på vegne av fagmiljøene i urologi (ved seksjonsoverlege Thomas Fredrik Næss-Andresen) og intervensjonsradiologi (ved overlege Lars Borgen) i Vestre Viken |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass            | Vestre Viken HF                                                                                                                                                        |
| Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)  | <a href="mailto:halfdan.aass@vestreviken.no">halfdan.aass@vestreviken.no</a> / tlf. 482 17 298                                                                         |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?</b>                                                                                                                                                                                                                        | Ja |
| Hvis metoden er i bruk: Ja<br>Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:<br>Vestre Viken: PAE har vært benyttet ved spesielle indikasjonsstillinger fra april -16 i VV.<br>Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk: Vestre Viken, Drammen sykehus. Også for eksempel OUS og Stavanger. |    |

|                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?</b> |
| I så fall beskriv kortfattet:                                                          |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?</b>                                                                                                                                                                                                            |
| PAE er aktuell for bruk i norsk spesialisthelsetjeneste allerede nå på spesielle indikasjoner. Ut fra foreliggende dokumentasjon synes PAE godt egnet for BPH-pasienter med alvorlig komorbiditet eller med kunstige hjerteklaffer med behov for høygradig antikoagulasjon, hvor |

TUR-P er relativt kontraindisert eller kan gi alvorlige blødningsproblemer. PAE er mindre belastende, og gir sjelden blødningsproblematikk, slik at pasienter behandlet med denne metoden kan unngå bruk av permanent urinkateter.

PAE er også et behandlingsalternativ for BPH-pasienter med meget stor kjertel, hvor TUR-P neppe fører til målet, og der total, åpen prostatectomi er det kirurgiske alternativet. PAE synes mer skånsomt og ha mindre alvorlige bivirkninger enn kirurgisk prostatectomi.

#### 4. Øvrige kommentarer

En eventuell metodevurdering bør fokusere på om PAE skal innføres som alternativ metode til TUR-P hos ordinære BPH-pasienter. Antagelig bør en slik metodevurdering avvente den pågående randomiserte PAE vs TUR-P studien ved OUS og andre randomiserte studier.

Inntil videre ønsker VV å benytte metoden ved spesielle indikasjonsstillinger hvor det vurderes som det beste behandlingstilbudet til pasienten.

#### 5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv kortfattet: Ingen

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_123

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

#### 1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:

E-post:

Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

#### 6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

## Saksnummer 6-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_124 Kateterbasert reparasjon og andre nye metoder ved mitralinsuffisiens (oppdatert metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omhandler en oppdatering og fusjon av to tidligere metodevarsler fra 2016 hvor den ene tar for seg reparasjon av mitralklaffen ([ID2016\\_078](#)) og den andre tar for seg mitralklaffimplantasjon ([ID2016\\_082](#)). Begge tar for seg en lignende pasientkategori. Beslutning fra Bestillerforum RHF (2016) om å ta det opp igjen etter ett år.
- Kateterbaserte behandlinger ved alvorlig kronisk mitralklaffsvikt (mitralinsuffisiens, MI) er relativt nye alternativer til åpen kirurgi.
- Reparasjonen foregår ved minimalt-invasive vaskulære kateterbaserte prosedyrer under radiologisk overvåkning. «MitraClip» (Abbott) er den mest undersøkte og dokumenterte metoden – varslat fokuserer derfor mest på denne metoden. «Mitral Contour system» er nest mest undersøkt.
- Kateterbaserte klaffimplantater for MI er i en tidlig fase av adopsjonen med få kliniske utøvere.
- Usikkert hvor mange pasienter som er aktuelle for metoden.
- Dagens behandling av MI avhenger av type MI og alvorlighet. Kirurgisk behandling er anbefalt dersom pasienten har alvorlig lekkasje og/eller ventrikkeldysfunksjon og er egnet for operasjon.
- Flere systematiske oversikter over nye metoder for MI er blitt publisert de siste årene, flertallet fokuserer på mitralklaffreparasjon og MitraClip. Mindre informasjon tilgjengelig på kateterbaserte implantasjonsenheter.
- Foreligger dokumentasjon av 22 RCT-er som ser på metoder for behandling av MI. 9 av disse undersøker MitraClip. 7 kliniske studier som er antatt som viktigste studier for vurdering av metoden MitraClip er listet i metodevarslet. 2 nylige store RCT-er har publisert noe motstridende resultater.
- Det finnes flere internasjonale retningslinjer for behandling av mitralinsuffisiens, som refererer MitraClip som en behandlingsmetode med varierende styrke på anbefaling for en nøye utvalgt gruppe pasienter.
- Nylige hurtige metodevurderinger finnes fra europeiske land.
- Metoden er forbundet med høy risiko og det er økt behov for hybride operasjonsstuer (radiologi og kirurgi).
- Folkehelseinstituttet skriver at det kan være aktuelt å avvente resultater fra flere studier og / eller formidling av eksisterende nylige hurtige metodevurderinger.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen.

**Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

# NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Mulig litt tidlig med metodevurdering. Ingen av kateterklaffene for mitral har CE godkjenning og av metoder for reparasjon finnes foreløpig bare MitraClip i Norge.

De meste aktuelle kliniske studiene for MitraClip er COAP trial og MitraFR. Flere artikler som diskuterer ulikhetene av resultatene for disse.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

## ID2016\_078 + ID2016\_082 Kateterbasert reparasjon (MitraClip) og andre nye metoder ved mitralinsuffisiens (Oppdatering)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Type metode                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Utstyr                                                                                                                                                                                                                                         |
| Område                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Hjerte og kar; Kirurgi                                                                                                                                                                                                                         |
| Generisk navn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Mitralklaffreparasjon/implantasjon                                                                                                                                                                                                             |
| Produktnavn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | MitraClip (best dokumentert, produsert av Abbott)<br>AccuFit, AltaValve, CardiAQ Valve, Cardioband, CardioValve, Caisson TMVR, Carillon, Fortis, HighLife, Intrepid TMVR, MitraClip, MValve, NaviGate Mitral, NeoChord, Pascal, Tendyne, Tiara |
| Produsenter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Flere, se ovenfor                                                                                                                                                                                                                              |
| Finansieringsansvar                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Spesialisthelsetjenesten                                                                                                                                                                                                                       |
| Oppdatering og fusjon av to tidligere metodevarsler (ID2016_078 + ID2016_082), på grunn av at de tar for seg en lignende pasientkategori. Beslutning i Bestillerforum RHF 14.11.2016 var at FHI følger med på publiseringene av de pågående studiene og at saken tas opp igjen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Status for bruk og godkjenning</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Metoden er ikke tatt i omfattende bruk i Norge, få prosedyrer er utført ved Oslo universitetssykehus (1). Full FDA-godkjenning bare for MitraClip, annet kan brukes til undersøkelsesformål. Flertallet har ikke en FDA-status. Mange forskjellige metoder eksisterer, flere har CE-merking (2).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Beskrivelse av den nye metoden</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Kateterbaserte behandlinger ved alvorlig kronisk mitralklaffsvikt (mitralinsuffisiens, MI) er relativt nye alternativer til åpen kirurgi.</p> <p>Reparasjonen foregår ved minimalt-invasive vaskulære kateterbaserte prosedyrer under radiologisk overvåking. «MitraClip» er den mest undersøkte og dokumenterte reparasjonsmetode, derfor vil denne metodevarslingen fokusere på den metoden. Carillon's «Mitral Contour system» følger som den nest mest undersøkte.</p> <p>Kateterbaserte klaffimplantater for mitralinsuffisiens er i en tidlig fase av adopsjonen med få kliniske utøvere. Begrenset informasjon om bruk i Norge er tilgjengelig. Andre nye metoder for reparasjon eller implantasjon refereres til for en mer fullstendig oversikt over tilgjengelige teknikker.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>Mitralklaffen ligger mellom hjertets venstre forkammer og venstre hjertekammer. Ved MI strømmer blodet i feil retning (tilbake til forkammeret) når hjertekammeret trekker seg sammen. MI kan være medfødt, skyldes revmatisk sykdom, infeksjon i hjertet, eller utvikles med alderen (degenerativ MI). MI kan også oppstå etter infarkt eller være forårsaket av progressiv sykdom i hjertemuskelen (kardiomyopati).</p> <p>Det foreligger flere ulike måter å klassifisere MI på, både basert på strukturelle særtrekk, årsak og alvorlighet. Europeiske studier tyder på at så mye som 19 % av den generelle befolkningen kan ha milde former for MI. Personer med MI er vanligvis eldre (over 70 år) og med flere komorbiditeter (3). Forekomst og alvorlighet øker med alder. Medisinsk behandling gir gode behandlingsresultater for de fleste pasienter. Ifølge Norsk Hjerterekirurgiregister blir årlig rundt 300 pasienter operert for mitralklaffefeil siden 2012 (4).</p> <p>Vi er imidlertid usikre på hvor mange pasienter som er aktuelle for metoden(e).</p> |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Dagens behandling</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                |
| Behandling avhenger av type MI og alvorlighet. Ved utviklet hjertesvikt og/eller kronisk alvorlig MI behandles pasientene medikamentelt med ACE-hemmere, beta-blokkere, diuretika og ev. aldosteronantagonister. Kirurgisk behandling er anbefalt dersom pasienten har alvorlig lekkasje og/eller ventrikkeldysfunksjon og er egnet for operasjon. Målet med kirurgi er oftest reparasjon eller erstatning av klaffen med et implantat. I dag benyttes i hovedsak åpen kirurgi, men bruk av kateterbaserte teknikker er antakeligvis økende, særlig knyttet til situasjoner der pasienten ikke vurderes å kunne gjennomgå åpen kirurgi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Dokumentasjonsgrunnlag</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Metodevurderinger -norske</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                |
| <p>ID2016_078: Kateterbasert reparasjon av mitralklaffen ved alvorlig kronisk mitralklaffsvikt (mitralinsuffisiens)</p> <p>ID2016_082: Kateterbasert mitralklaffimplantasjon ved alvorlig kronisk mitralklaffsvikt (mitralinsuffisiens)</p> <p><b>Oppdatering per 05.11.2019: Begge blir oppdatert med dette varselet.</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                |

## Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Flere systematiske oversikter om nye metoder for mitralinsuffisiens har blitt publisert de siste årene. Flertallet fokuserer på mitralklaffreparasjon, dominert av MitraClip. Andre reparasjonsmetoder er mindre utførlig beskrevet, enda mindre informasjon er tilgjengelig på kateterbaserte implantasjonsenheter. Det er en underpopulasjon som sannsynligvis drar nytte av MitraClip, men det er fortsatt usikkerhet om hvem som har mest nytte av det. Sikkerhetsproblemer vedvarer.

Det foreligger en metodevurdering fra 2015 fra EUnetHTA (2) som konkluderer med at en, basert på tilgjengelig dokumentasjon, ikke kan uttale seg om relativ effektivitet og sikkerhet for implanterbare enheter for kateterbasert mitralklaffreparasjon hos voksne med moderat-alvorlig og alvorlig kronisk MI.

NICE anbefaler, med begrensninger og krav, at sikkerhet og effekt av perkutan reparasjon av mitralklaff for mitralinsuffisiens er tilstrekkelig for å støtte bruken av denne prosedyren, hos pasienter der åpen kirurgi er kontraindisert etter risikovurdering (3). En hurtig metodevurdering ble utført i august 2019 av "Healthcare Improvement Scotland" som konkluderte på samme måte som NICE (5).

I retningslinjer fra The European Society of Cardiology vurderes kvaliteten på bevisene som svak, og anbefalingen basert på nytten / effektiviteten som usikker (Level C, class IIb)(6). På samme måte vurderer American College of Cardiology kvaliteten på bevisene som moderat og anbefalingen basert på nytten som svak (Level B, class IIb) (7).

## Metodevarsler

### Kliniske studier

Det foreligger dokumentasjon av 22 RCTer som ser på metoder for behandling for mitralinsuffisiens.

9 RCTer undersøker MitraClip. Av de er 1 fullført, 2 «active, not recruiting», 4 «recruiting», 2 «unknown». Den fullførte RCT (EVERESTII) (Abbott-finansiert) rapporterer gunstige utfall. To pågående RCT-er har så langt publisert motsatte resultater med COAPT (Abbott-finansiert) som rapporterer om gunstigere utfall enn MITRA-FR sponset av den franske regjeringen. Dette vekker bekymring for reproduserbarheten av begge studiene. Ytterligere utestående RCT-er forventes å være fullført innen 2021. Dette kan gi et mer oversiktlig bilde. Likevel signaliserer det også at det er behov for nøye pasientvalg hvis resultatene av COAPT-studien skal oppnås i klinisk praksis.

3 RCTs undersøker Carillons "Mitral Contour System". Av de er 1 fullført, 1 «aktiv, ikke rekrutterer», 1 «rekruttering». Fullført REDUCE FMR studie indikerer fordeler for en utvalgt gruppe pasienter. På dette stadiet er informasjon fremdeles knapp. De ytterligere fremragende RCT-er forventes å være fullført innen 2022.

Innen 2024 forventes flere RCT-er fullført. Inntil da kan det også forventes mer data om oppfølgingstidsresultater fra tidligere RCT.

Den/de antatt viktigste studien(e) for vurdering av metoden **MitraClip** er vist i tabellen nedenfor. - Vi utelukker ikke at det foreligger flere relevante registrerte kliniske studier, eller publikasjoner som ikke er plukket opp av vårt kartleggingssøk.

| Populasjon (N =antall deltagere) | Intervensjon                                              | Kontrollgruppe                                                       | Hovedutfallsmål                                                                  | Studienavn og nummer*                                                                                                                                                   | Tidsperspektiv resultater                                              |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| 279                              | MitraClip                                                 | Mitral valve repair or replacement surgery                           | Participants With Major Adverse Event                                            | NCT00209274 (EVERESTII RCT); Pivotal Study of a Percutaneous Mitral Valve Repair System                                                                                 | 2009, completed                                                        |
| 610                              | MitraClip                                                 | non-surgical treatment based on standard hospital clinical practice. | 26 primary outcomes including safety, effectiveness, causes of death and others. | NCT01626079; Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation (The COAPT Trial) | 2018 primary completion (results published) 2024 est. study completion |
| 288                              | MitraClip in addition to optimal standard medical therapy | optimal therapy alone                                                | All-cause mortality and unplanned hospitalizations for heart failure             | NCT01920698; Multicentre Study of Percutaneous Mitral Valve Repair MitraClip Device in Patients With Severe Secondary Mitral Regurgitation (MITRA-FR)                   | 2018 primary completion (results published) 2019 est. study completion |
| 420                              | MitraClip device plus optimal standard of care therapy    | optimal standard of care therapy                                     | cardiovascular (CV) death                                                        | NCT02444338; A Clinical Evaluation of the Safety and Effectiveness of the MitraClip System in the Treatment of Clinically Significant Functional                        | Recruiting; 2021 est. completion                                       |

|     |                                                                 |                 |                                                                                                   |                                                                                                                                                                               |                                              |
|-----|-----------------------------------------------------------------|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|     |                                                                 |                 |                                                                                                   | Mitral Regurgitation (Reshape-HF2)                                                                                                                                            |                                              |
| 174 | MitraClip                                                       | Medical Therapy | Change In Mitral Regurgitation, Improvement in Distance Walked                                    | NCT03891823; Transcatheter Mitral Valve Repair for the Treatment of Mitral Valve Regurgitation In Heart Failure (The EVOLVE-MR Trial)                                         | Active, not recruiting; 2022 est. completion |
| 174 | Standard guideline-directed medical treatment for heart failure | Mitraclip       | Left ventricular diastolic remodelling, Functional capacity as measured by 6 minute walk test     | NCT03705312; MitraClip for the Treatment of Moderate Functional Mitral Regurgitation: EVOLVE-MR                                                                               | Recruiting; 2022 est. completion             |
| 330 | MitraClip                                                       | Cardiac surgery | All-cause mortality, unplanned hospitalizations for heart failure and mitral valve reintervention | NCT03271762; Multicentre Study of MITRACLIP® Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Severe Primary Mitral Regurgitation Eligible for High-risk Surgery (MITRA-HR) | Recruiting; 2022 est. completion             |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Summary

#### Aspekter relevante for metodevurdering

|                                                         |                                     |                                                              |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til dagens behandling           | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                              |
| Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling | <input checked="" type="checkbox"/> | Metoden er forbundet med høy risiko                          |
| Kostnader / Ressursbruk                                 | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                              |
| Kostnadseffektivitet                                    | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                              |
| Organisatoriske konsekvenser                            | <input checked="" type="checkbox"/> | Økt behov for hybride operasjonsstuer (radiologi og kirurgi) |
| Etikk                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                              |
| Juridiske konsekvenser                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                              |
| Annet                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                              |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                                                                              |
|-----------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mini-metodevurdering        | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |
| Vurdering på Nasjonalt nivå | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |
| Hurtig metodevurdering      | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                                                                              |
| Annet                       | <input checked="" type="checkbox"/> | Avvente resultater fra flere studier og / eller formidling av eksisterende nylige hurtige metodevurderinger. |

#### Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://kirurgen.no/fagstoff/thoraxkirurgi/tmvr-kateterbehandling-av-mitralklaffesykdom-med-klaffeerstatning/>
- (2) [https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Transcatheter-Implantable-Devices-for-mitral-valve-repair-in-adults-with-chronic-mitral-valve-regurgitation\\_Rapid-REA\\_Final\\_Sep-2015\\_0.pdf](https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/Transcatheter-Implantable-Devices-for-mitral-valve-repair-in-adults-with-chronic-mitral-valve-regurgitation_Rapid-REA_Final_Sep-2015_0.pdf)
- (3) <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg649/evidence/overview-final-pdf-6785884477#page=24&zoom=auto,96,-175>
- (4) [https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/4\\_arsrapport\\_2018\\_hjertekirurgi\\_0.pdf](https://www.kvalitetsregistre.no/sites/default/files/4_arsrapport_2018_hjertekirurgi_0.pdf)
- (5) [http://www.healthcareimprovementscotland.org/our\\_work/technologies\\_and\\_medicines/topics\\_assessed/shtg\\_05-19.aspx](http://www.healthcareimprovementscotland.org/our_work/technologies_and_medicines/topics_assessed/shtg_05-19.aspx)
- (6) <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/36/2739/4095039>
- (7) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28298458>

Første varsel **28+29.09.2016**

Siste oppdatering **05.11.2019**

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

**Oppdatering per 05.11.2019 – oppsummert**

- Metodene ble først varslet i 2016, med en beslutning om å ta det opp igjen etter et år
- MitraClip er til dags dato den mest dokumenterte metoden
- Det finnes flere internasjonale retningslinjer for behandling av mitralinsuffisiens, som refererer MitraClip som en behandlingsmetode med varierende styrke på anbefaling for en nøye valgt gruppe pasienter
- Nylige hurtige metodevurderinger finnes fra europeiske land
- To nylige store RCT-er har publisert noe motstridende resultater
- Andre RCTer pågår fremdeles, i tillegg til lengre oppfølging fra eldre RCTer

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_124

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

#### 1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:

E-post:

Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

#### 6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

## Saksnummer 7-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_125 Cefiderocol til behandling av infeksjoner forårsaket av gramnegative aerobe bakterier hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Nytt virkestoff: siderofor cefalosporin. (Transporters aktivt inn i gjennom celleveggen til bakteriene ved å benytte jerntransportørene/sideroforene.)
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Er under vurdering hos EMA og FDA.
- Karbapenemresistens er fortsatt svært sjelden i Norge hos gramnegative intestinale staver, men det er omfattende spredning på verdensbasis og rapportert utbrudd i en rekke land.
- Cefiderocol er formulert som et pulver til injeksjon/infusjonsvæske som oppløses i angitt oppløsningsvæske, og administreres intravenøst
- De antatt viktigste studiene (fase III) for vurdering av metoden er avsluttet.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet vurdering

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet:

- Kan påvirke Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus.
- Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

- Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 01.2.2020.
- Intravenøs behandling i sykehus



## Cefiderocol til behandling av infeksjoner forårsaket av Gram-negative aerobe bakterier hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter

Type metode: Legemiddel

Område: Infeksjon

Virkestoffnavn: Cefiderocol

Handelsnavn:

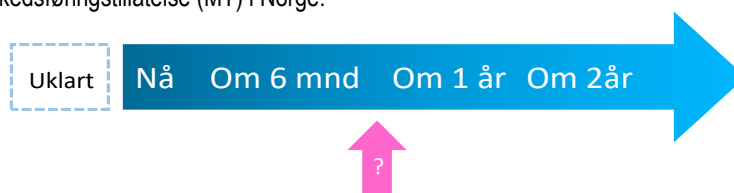
ATC-kode: Foreløpig ukjent

MT søker/innehaver: Shionogi Limited (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

**Status for bruk og godkjenning**

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1, 2).

**Beskrivelse av den nye metoden**

Cefiderocol er et nytt siderofor cefalosporin (siderofor er små jern-chelaterende forbindelser som skilles ut av f.eks. bakterier, og som tjener til å transportere jern over cellemembraner) som bindes til jern, og blir aktivt transportert inn i bakteriens celler gjennom dens ytre membraner ved hjelp av bakteriens jerntransportør. På innsiden av bakterien bindes cefiderocol til penicillin-bindende proteiner, og hemmer derved bakteriens cellevegg-syntese. I følge søker vil denne mekanismen medføre at cefiderocol kan overvinne resistens som skyldes mutasjoner i porinkanalene i tillegg til at det oppnås høyere konsentrasjoner av cefiderocol i bakteriens periplasmatiske rom. I tillegg hevdes det at cefiderocol også kan komme inn i cellene ved passiv diffusjon gjennom porinkanaler, og at det er stabilt mot alle kjente klasser av beta-laktamaser (inkludert både metallo- og serin-karbapenemaser) (1).

I EU antas cefiderocol å søke godkjenning for behandling av infeksjoner forårsaket av Gram-negative bakterier hos voksne pasienter med begrensede behandlingsmuligheter (1). I USA er søkt indikasjon behandling av komplisert urinveisinfeksjon, inkludert pyelonefritt, forårsaket av Gram-negative bakterier hos pasienter med begrensede eller ingen alternative behandlingsmuligheter (2). Cefiderocol er formulert som et pulver til injeksjon/infusjonsvæske som oppløses i angitt oppløsningsvæske, og administreres intravenøst (2).

**Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag**

Infeksjoner som cUTI, cIAI og HAP/VAP forårsaket av Gram-negative bakterier diagnostiseres på bakgrunn av kliniske symptomer og undersøkelser, samt mikrobielle prøver. Karbapenem-resistens er fortsatt svært sjelden i Norge hos Gram-negative intestinale staver, men det er omfattende spredning på verdensbasis og rapportert utbrudd i en rekke land. *Pseudomonas* og *Acinetobacter* spp. kan være karbapenem-resistente, og *Pseudomonas* kan utvikle resistens mot ciprofloksacin under behandling (3).

**Dagens behandling**

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus gir føringer for behandling av alvorlige infeksjonssykdommer, og omtaler videre også valg av behandling ved (multi)resistente bakterier. For karbapenem-resistente stammer vil kolistin eller

tigesyklin være behandlingsalternativer, eventuelt i kombinasjon med andre midler. Det rapporteres også om resistens mot kolistin og tigesyklin (3).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante identifisert

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det pågår minst en relevant internasjonal metodevurdering (4).

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (5).

##### Metodevarsler

Det foreligger flere internasjonale metodevarsler (6, 7, 8)

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                                                                                                                | Intervensjon                                              | Kontrollgruppe                                                                                                                       | Utfallsmål                                                                                                                                                                                   | Studienavn og nummer* (fase)            | Tidsperspektiv resultater |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|
| Pasienter ≥ 18 år med klinisk dokumentert Infeksjon (HAP/VAP/HCAP, cUTI eller BSI/sepsis) forårsaket av Gram-negative karbapenem-resistente patogener<br><br>N=152                                                                 | Cefiderocol 2 g gitt intravenøst hver 8.time i 7-14 dager | Best tilgjengelige terapi med intravenøs antibiotika i 7-14 dager                                                                    | Clinical outcome per patient at test of cure (TOC) in patients with HAP/VAP/HCAP or BSI/sepsis + microbiologic outcome (for Gram-negative pathogen) per patient at TOC in patients with cUTI | <a href="#">NCT02714595</a><br>Fase III | Avsluttet                 |
| Pasienter ≥ 18 år som oppfylte de kliniske diagnosekriteriene for "hospital-acquired bacterial pneumonia (HABP), ventilator-associated bacterial pneumonia (VABP), or healthcare-associated bacterial pneumonia (HCABP)"<br>N= 300 | Cefiderocol 2 g gitt intravenøst hver 8.time i 7-14 dager | Meropenem 2 g gitt intravenøst hver 8.time i 7-14 dager<br>Linezolid 600 mg gitt intravenøst over 30 minutter – 2 timer hver 12.time | All-cause mortality at Day 14                                                                                                                                                                | <a href="#">NCT03032380</a><br>Fase III | Avsluttet                 |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                               |

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

## Hovedkilder til informasjon

- 1: Pressemelding fra Shionogi Limited, hentet 18.september 2019 fra: [http://www.shionogi.co.jp/en/company/news/2019/pmrtj000000418y-att/e\\_190401\\_2.pdf](http://www.shionogi.co.jp/en/company/news/2019/pmrtj000000418y-att/e_190401_2.pdf)
- 2: Informasjon fra FDAs hjemmeside, hentet 19.september 2019 fra: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/october-16-2019-antimicrobial-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-10162019-10162019>
- 3: Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus (oppdatert faglig 8.januar 2018). Helsedirektoratet. Hentet 19.september 2019 fra [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus#k=\\_EUnehta](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus#k=_EUnehta) project ID: PTJA11 *Cefiderocol for the treatment of infections due to aerobic Gram-negative bacteria in adult patients with limited treatment options*. Hentet 19.september 2019 fra: <https://www.eunetha.eu/rapid-reas/>
- 5: Wright H, et al. (2017). *New agents for the treatment of infections with Gram-negative bacteria: Restoring the miracle or false dawn?* *Clin Microbiol Infect.* 23(10), 704-712.
- 6: Cefiderocol: Fetcroja · Severe gram negative infection in patients with limited options. (16. juli 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 19.september 2019 fra : <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cefiderocol/>
- 7: *Cefiderocol for severe gram-negative infections*. (2017). Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre.
- 8: *Orientering om nyt legemiddel: Cefiderocol*. (2. juli 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros.

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 15.11.2019 |
| Siste oppdatering           | 18.11.2019 |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_125

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn: Hege Wang

E-post:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2020      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Intravenøs behandling i sykehus

## Saksnummer 8-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_126 Iksekizumab (Taltz) til behandling av aksial spondyloartritt - Indikasjon III (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Indikasjonsutvidelse: Ny indikasjon antas å omfatte bruk av iksekizumab til behandling av voksne med radiografisk og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt.
- Har MT i USA men foreløpig ikke i Norge eller EU.
- De to antatt viktigste studiene for vurdering av metoden ble fullførte i henholdsvis oktober 2018 og mai 2019.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet vurdering

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet:

- Berører ingen eksisterende nasjonale handlingsprogram.
- Ser behov for en forenklet vurdering.

Finansieringsdivisjonen:

- Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 15.05.2016.
- Ny indikasjon, forenklet vurdering er ok.



## Iksekizumab (Taltz) til behandling med aksial spondyloartritt

Type metode: Legemiddel

Område: Muskel og skjelett; Revmatologi

Virkestoffnavn: Iksekizumab

Handelsnavn: Taltz®

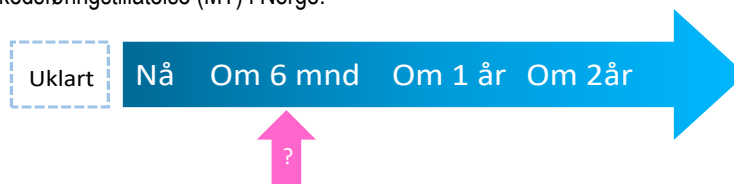
ATC-kode: L04AC13

MT søker/innehaver: Eli Lilly Netherlands, B.V. (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Metoden har blitt tildelt MT i USA av US Food and Drug Administration (FDA) (1).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spondyloartritter er en gruppe med autoimmune revmatiske sykdommer som kjennetegnes av betennelse i rygg- og bekkenledd (aksial spondyloartritt) eller betennelse i ledd og sener i armer og ben (perifer spondyloartritt). Aksial spondyloartritt kjennetegnes vanligvis av smerter og stivhet i korsrygg, samt høyere opp i ryggen og rundt brystbenet. Smertene tiltar ofte på natta, slik at søvnen forstyrres. Stivhet og smerter blir vanligvis bedre ved aktivitet. Ved typiske symptomer på aksial spondyloartritt, uten at det kan påvises synlige forandringer på røntgen, blir sykdommen kalt for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt. Denne sykdommen kan gå tilbake av seg selv, men hos 10-20% av pasientene vil den over tid utvikle seg til radiografisk aksial spondyloartritt (tidligere kalt Bekhterevs sykdom), dvs at sykdommen kan påvises vha. røntgenbilder. Gjennomsnittsalder ved debut av radiografisk aksial spondyloartritt er 26 år og det anslås at cirka 0,3-0,7 prosent av Norges befolkning er diagnostisert med radiografisk aksial spondyloartritt. Pasientpopulasjonen med ikke-radiografisk aksial spondyloartritt antas å være mye høyere, men tallene er ukjente (2, 3).

### Dagens behandling

Pasienter med aksial spondyloartritt anbefales kondisjons- og styrketrening for å lindre symptomer og forbedre funksjon. Medikamentell behandling kan gi god symptomlindring, men ser ikke ut til å hindre utvikling av ikke-radiografisk aksial spondyloartritt til radiografisk spondyloartritt. Symptomlindrende behandling med NSAIDs gir ofte god effekt, men enkelte kan ha behov for andre legemidler som salazopyrin, metotreksat, eller kortisonsprøyter. Noen pasienter har behov for behandling med biologiske legemidler (2). I gjeldende anbefalinger fra LIS-1906 TNF BIO er aktuelle biologiske legemidler ved radiografisk aksial spondyloartritt adalimumab, infliximab, etanercept, sekukinumab, certolizumab og golimumab, mens aktuelle biologiske legemidler for ikke-radiografisk aksial spondyloartritt er de samme ekskludert infliximab og sekukinumab (4). Det foreligger ingen nasjonal faglig retningslinje.

### Beskrivelse av den nye metoden

#### Virkningsmekanisme:

Iksekizumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin 17A. Dette signalstoffet er involvert i betennelser og andre prosesser i kroppen ved flere autoimmune sykdomstilstander. Ved å binde seg til interleukin 17A, hindrer iksekizumab signalstoffet fra å utøve sin vanlige effekt. Dette bidrar til å redusere aktiviteten i immunsystemet, som igjen reduserer sykdomssymptomer (5).

#### Tidligere godkjent indikasjon:

Iksekizumab er fra tidligere godkjent til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling og alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne

som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) (6).

#### Antatt/forventet indikasjon:

Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av iksekizumab til behandling av voksne med radiografisk og ikke-radiografisk aksial spondyloartritt (1).

#### Administrering av legemidlet:

Preparatet administreres som subkutan injeksjon (1).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert to norske metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2015\\_055](#) og [ID2017\\_084](#)). (7, 8)

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (Iksekizumab for treating axial spondyloarthritis after NSAIDs, [ID1532](#)). (9)

#### Metodevarsler

- Det foreligger minst ett norsk metodevarsel ([ID2019\\_085](#)). (10)
- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel ([Iksekizumab for axial spondyloarthritis](#)). (11)

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                                                                                           | Intervensjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Kontrollgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Utfallsmål                                                            | Studienavn og nummer* (fase)                    | Tidsperspektiv resultater                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Pasienter ≥ 18 år med radiografisk aksial spondyloartritt og inadekvat respons på minst 2 NSAIDs eller intoleranse overfor NSAIDs og ikke er tidligere behandlet med biologiske legemidler (N =estimert 320). | <b>1. arm:</b> startdose på 80mg eller 160mg iksekizumab administrert subkutan ved baseline og 80mg iksekizumab hver 2. uke i 14 uker etterfulgt av 80mg iksekizumab hver 2. uke fra uke 16 til uke 52.<br><b>2. arm:</b> startdose på 80mg eller 160mg iksekizumab administrert subkutan ved baseline og 80mg iksekizumab hver 4. uke i 14 uker etterfulgt av 80mg iksekizumab hver 4. uke fra uke 16 til uke 52. | <b>3. arm:</b> placebo administrert subkutan hver 2. uke i 14 uker etterfulgt av 80mg iksekizumab enten hver 2. eller 4. uke fra uke 16 til uke 52.<br><b>4. arm:</b> 40 mg adalimumab administrert subkutan hver 2. uke i 14 uker etterfulgt av 80mg iksekizumab enten hver 2. eller 4. uke fra uke 20 til uke 52. | Andel pasienter som oppnådde ASAS40 <sup>1</sup> -respons ved uke 16. | COAST-V, <a href="#">NCT02696785</a> , (fase 3) | Fullført oktober 2018.<br><a href="#">Publikasjon foreligger.</a> |
| Pasienter ≥ 18 år med radiografisk aksial spondyloartritt tidligere behandlet med 1 eller 2 TNF-hemmere og inadekvat respons på minst 2 NSAIDs eller intoleranse overfor NSAIDs. (N = 317).                   | <b>1. arm:</b> startdose på 80mg eller 160mg iksekizumab administrert subkutan ved baseline og 80mg iksekizumab hver 2. uke i 14 uker etterfulgt av 80mg iksekizumab hver 2. uke fra uke 16 til uke 52.                                                                                                                                                                                                            | Placebo administrert subkutan hver 2. uke i 14 uker etterfulgt av en startdose på 160mg iksekizumab ved uke 16 og 80mg iksekizumab enten hver 2. eller                                                                                                                                                              | Andel pasienter som oppnådde ASAS40-respons ved uke 16.               | COAST-W, <a href="#">NCT02696798</a> , (fase 3) | Fullført mai 2019.<br><a href="#">Publikasjon foreligger.</a>     |

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

|                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                       |                                                       |                                                                   |                                                                                                     |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                      | uke fra uke 16 til uke 52.<br><b>2. arm:</b> startdose på 80mg eller 160mg iksekizumab administrert subkutan ved baseline og 80mg iksekizumab hver 4. uke i 14 uker etterfulgt av 80mg iksekizumab hver 4. uke fra uke 16 til uke 52. | hver 4. uke fra uke 16 til uke 52.                    |                                                                   |                                                                                                     |                   |
| Pasienter ≥ 18 år med ikke-radiografisk spondyloartritt og inadekvat respons på minst 2 NSAIDs eller intoleranse overfor NSAIDs. (N = estimert 305). | <b>1. arm:</b> Iksekizumab administrert subkutan hver 2. uke til uke 52.<br><b>2. arm:</b> Iksekizumab administrert subkutan hver 4. uke til uke 52.                                                                                  | Placebo administrert subkutan hver 2. uke til uke 52. | Andel pasienter som oppnådde ASAS40-respons ved uke 16 og uke 52. | COAST-X, <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02757352">NCT02757352</a> , (fase 3) | Fullført mai 2019 |

<sup>1</sup>ASAS40: 40 % eller høyere forbedring i 3 av 4 sykdomsdomener ved ankyloserende spondylitt.

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- |                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- |                             |                                     |                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                               |

#### Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/iksekizumab/>
- (2) <https://helse-bergen.no/behandlinger/bekhterevs-sjukdom-og-andre-spondyloartritter>
- (3) <https://www.spondylitten.no/om-spondyloartritt/aksial-spondyloartritt-bekhterevs-sjukdom-ikke-radiografisk-spondyloartritt/>
- (4) <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf>
- (5) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>
- (6) <https://www.felleskatalogen.no/medisin/taltz-lilly-630685>
- (7) <https://nyemetoder.no/metoder/iksekizumab-taltz>
- (8) <https://nyemetoder.no/metoder/iksekizumab-taltz-indikasjon-ii>
- (9) <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10458/documents>
- (10) <https://nyemetoder.no/metoder/sekukinumab-cosentyx-indikasjon-iii>
- (11) <http://www.io.nihr.ac.uk/report/iksekizumab-for-axial-spondyloarthritis/>

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 15.11.2019 |
| Siste oppdatering           | 15.11.2019 |

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_126

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 15.5.2016      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Ny indikasjon, forenklet vurdering er ok

## Saksnummer 9-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_127\_Luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Luspatercept er reseptorprotein som binder seg til ligander for transformerende vekstfaktor (TGF) beta. Metoden kan regulere differensieringen og modningen av røde blodceller slik at produksjonen av friske røde blodceller øker.
- Myelodysplastiske syndromer (MDS) er en heterogen gruppe av maligne stamcellesykdommer. Sykdommen påvises årlig hos 4 – 5 per 100 000 personer.
- Talassemi er en gruppe arvelige anemier. Dette er en sjelden tilstand i Norge.
- Eneste kurative behandling er allogen stamcelletransplantasjon (MDS) og allogen beinmargstransplantasjon (betatalassemi). Ellers er blodtransfusjoner aktuelt.
- Formulert som subkutane injeksjoner.
- Det er identifisert en pågående internasjonal metodevurdering og fire fase 3-studier som avsluttes mellom 2020 og 2028.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF: Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og det haster å få gjennomført en metodevurdering. Dagens behandling er blodoverføringer og vekstfaktorbehandling, men metoden gjelder pasienter som ikke lenger har effekt av vekstfaktor eller som ikke kan få det, og målet er at pasientene skal klare seg lengst mulig uten blodoverføringer. Annet: Å redusere behov for blodoverføringer forventes å gi øket livskvalitet og overlevelse hos pasientene, og det reduserer behov for jernchelerende legemidler.

Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

#### Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

#### Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

#### Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 1.2.2020, nytt virkestoff, anbefaler hurtig metodevurdering.



## Luspatercept til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer og betatalassemi

Type metode: Legemiddel

Område: Blod

Virkestoffnavn: Luspatercept

Handelsnavn:

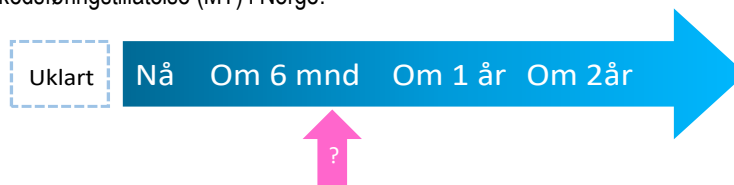
ATC-kode: B03X (andre midler mot anemi)

MT søker/innehaver: Celgene Europe Ltd. (1)

Finansierungsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Luspatercept er et rekombinant activin type II reseptorprotein som binder seg til ligander for transformerende vekstfaktor (TGF) beta. Proteiner i TGF-superfamilien er involvert i erytropoesen (produksjonen av røde blodceller). Ved å binde seg til endogene ligander for TGF-beta kan luspatercept regulere differensieringen og modningen av røde blodceller slik at produksjonen av friske røde blodceller øker. Luspatercept er formulert som subkutane injeksjoner (1, 2, 3).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Anemi betyr at for få røde blodceller sirkulerer rundt i kroppen. Et indirekte mål på antall røde blodceller fås ved å måle konsentrasjonen av hemoglobin i blodet. Hemoglobin binder oksygen og sørger for oksygentransport fra lungene og til kroppsvæv. Både pasienter med myelodysplastiske syndromer og betatalassemi kan utvikle behandlingstrengende anemi.

Myelodysplastiske syndromer er en heterogen gruppe av maligne stamcellesykdommer. Tilstandene karakteriseres av dysplastisk og ineffektiv produksjon av blodceller som fører til perifer cytopeni (anemi og/eller trombocytopeni og/eller granulocytopeni) og økt risiko for utvikling til akutt myelogen leukemi (AML). Sykdommen påvises årlig hos 4 – 5 per 100 000 personer. Forekomsten er økende med alder. Median alder ved diagnose er omtrent 73 år (4).

Talassemi er en heterogen gruppe med arvelige anemier som fører til feil i produksjonen av globinkjedene som normalt inngår i hemoglobin. Hemoglobin består av to globinkjeder (alfa- og betaglobulin) med en jernholdig hemgruppe i hver kjede. Sykdommen klassifiseres etter hvilken kjede som er nedsatt eller fraværende. Pasienter med betatalassemi har mutasjon i genet for betaglobin og redusert syntese av normale betakjeder. Dette fører til nedsatt mengde funksjonelt hemoglobin og anemi av varierende alvorlighetsgrad. Pasienter med betatalassemi major utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner. Mildere forløp av sykdommen kalles intermediær, mens pasienter med betatalassemi minor har lett eller moderat anemi og ingen andre symptomer. Det antas at 80-90 millioner mennesker i verden bærer på en kopi av sykdomsgenet for betalassemi og at om lag 15 millioner av disse er rammet av klinisk symptomgivende talassemi. Betatalassemi rammer gjerne befolkningen rundt Middelhavet, i Midtøsten og i deler av Asia. I Norge er betatalassemi en sjelden tilstand, og den forekommer nesten utelukkende hos personer med opphav i de nevnte geografiske områder. I 1996 kjente sykehusene til 28 tilfeller av betatalassemi i Norge, hvorav fem betatalassemi major og tre intermediær. Antall tilfeller i Norge vil påvirkes av innvandring fra høyprevalente områder. I EU er det estimert at om lag 1: 10 000 mennesker er rammet (5, 6).

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

## Dagens behandling

Myelodysplastiske syndromer (MDS) behandles etter Nasjonale faglige retningslinjer. MDS inndeles i ulike alvorlighetsgrader (lav og intermediær risiko utgjør om lag 70% av tilfellene) og behandlingen tilpasses deretter. Pasienter under 70 år vurderes som potensielle kandidater for allogen stamcelletransplantasjon som er eneste kurative behandling. Umiddelbar behandling med azacitidin (cytostatikum) kan være aktuelt. Pasienter med anemi vurderes for behandling med erythropoietin med eller uten granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF). Immunsuppresjon kan også være aktuelt hos enkelte pasienter. Hvis pasienten har anemi og ikke er aktuell for erythropoietin eller immunsuppressiv behandling, gis pasienten blod slik at livskvalitetet opprettholdes. Jernchelering kan være nødvendig (4).

Alvorlig betatalassemi behandles med blodtransfusjoner og folat-substitusjon. Frekvensen av blodtransfusjoner varierer, men pasienter med betatalassemi major får vanligvis transfusjoner hver 3. til 4. uke. Transfusjonsbehandling er forbundet med risiko for transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning. Siden kroppen ikke har noen utskillelsesmekanisme for jern, vil regelmessige transfusjoner medføre oppbygging av et jernoverskudd som kan føre til organskade. Jernoverskudd må derfor fjernes med jernchelerende behandling. Eneste kurative behandling er allogen beinmargstransplantasjon (5, 6).

## Status for dokumentasjon

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter – norske

Det er identifisert to registrerte forslag/ID om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2017\\_077](#) Darbepoetin alfa (Aranesp) (behandling av anemi hos voksne pasienter med myelodysplastiske syndromer) og [ID2019\\_046](#) Lentiviral genterapi til behandling av betatalassemi).

### Metodevurdering eller systematiske oversikter – internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (7).

### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 2, 3).

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N = antall deltagere)                                                                                               | Intervensjon                                                   | Kontroll-<br>gruppe                      | Utfallsmål                                                                                                     | Studienavn og<br>nummer* (fase)                      | Tidsperspektiv<br>resultater |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------|
| N=229 adults with very low, low, or intermediate risk myelodysplastic syndromes                                                    | Luspatercept<br>(1 mg/kg s.c. inj.<br>every 3 weeks)           | Placebo                                  | Red blood cell transfusion independence $\geq$ 8 weeks (week 1 through week 24)                                | MEDALIST,<br><a href="#">NCT02631070</a><br>(fase 3) | 2020                         |
| N=336 adults who require regular red blood cell transfusions due to beta thalassemia                                               | Luspatercept<br>(once every 21 days) plus best supportive care | Placebo plus best supportive care        | Hematological improvement from week 13 to week 24 compared to 12-week prior to randomization ( $\leq$ week 24) | BELIEVE,<br><a href="#">NCT02604433</a><br>(fase 3)  | 2025                         |
| Estimated N=350 adults with very low, low or intermediate risk myelodysplastic syndromes (erythropoietin stimulating agents naïve) | Luspatercept<br>(1 mg/kg s.c. inj.<br>every 3 weeks)           | Epoetin alfa<br>450 IU/kg s.c.<br>weekly | Red blood cell transfusion independence for 24 weeks (randomization through week 24)                           | COMMANDS,<br><a href="#">NCT03682536</a><br>(fase 3) | 2022                         |
| Estimated N=665 adults who have participated in other luspatercept clinical trials                                                 | Luspatercept<br>(s.c. inj.)                                    | NA                                       | Long-term safety of luspatercept                                                                               | <a href="#">NCT04064060</a><br>(fase 3b)             | 2028                         |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                       |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny virkningsmekanisme |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny bivirkningsprofil  |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                       |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                       |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                       |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                       |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                       |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                       |

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒ Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse  
Fullstendig metodevurdering ☐

#### Hovedkilder til informasjon

1. Luspatercept. (08.08.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 30.09.2019 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/luspatercept/>
2. Luspatercept for myelodysplastic syndromes (MDS) associated anaemia. (2018). Evidence Briefing NIHRIO ID 8558. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Hentet 30.09.2019 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/luspatercept-for-myelodysplastic-syndromes-mds-associated-anaemia/>
3. Luspatercept for treating beta-thalassaemia ID1554. (2019). Proposed [GID-TA10506]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 30.09.2019 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10506/documents>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. (2018). Nasjonale faglige retningslinjer IS-2806. Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 28.10.2019 fra <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
5. Talassemier. (12.04.2017). Norsk elektronisk legehåndbok. Hentet 28.10.2019 fra <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/anemier/talassemier/>
6. Græsdal JS, Gundersen K, Holm B, Waage A (2001). Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen; 121: 678–80. Hentet 01.03.2019 fra <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2001--678-80.pdf>
7. Luspatercept for adult patients with beta-thalassemia who require red blood cell transfusions. (2018). Evidence Briefing NIHRIO ID 10210. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Hentet 30.09.2019 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/luspatercept-for-adult-patients-with-beta-thalassemia-who-require-red-blood-cell-transfusions/>

Dato for første publisering 15.11.2019  
Siste oppdatering 15.11.2019

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_127

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2020      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Nytt virkestoff og anbefaler hurtig metodevurdering

## Saksnummer 10-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_128\_Krizanlizumab som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom $\geq 16$ år (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Er under vurdering hos EMA og godkjent av FDA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Monoklonalt antistoff som virker ved å binde proteinet P-selectin og dermed bidra til å opprettholde normal blodstrøm.
- Sigdcellesykdom omfatter flere arvelige sykdommer som gir feil i de røde blodlegemene. Sigdcelleformete blodceller skaper vaso-okklusive kriser/episoder (VOE) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførsel til vev, noe som gir opphav til smerter, skader og sykehusinnleggelser.
- Hensikten med metoden er å redusere antall VOE som er hovedårsak til sykehusinnleggelser ved sigdcelleanemi.
- Sigdcellesykdom er sjeldent i Norge. Det er ikke funnet informasjon om dagens prevalens, men den kan forventes å øke pga. migrasjon.
- Administreres intravenøst
- Det er identifisert to studier, en fase III-studie der det forventes primærdata i 2022 og som avsluttes i 2027, og en avsluttet fase II-studie.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer, ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret hos RHF-ene siden 01.02.2020, orphan drug, nytt virkestoff.

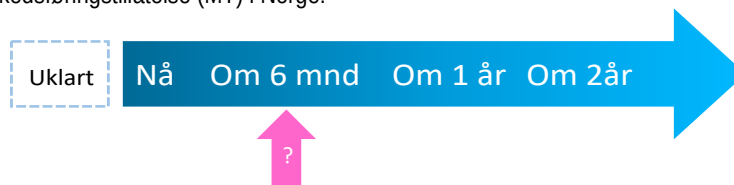


## Krizanlizumab som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom $\geq 16$ år

Type metode: Legemiddel  
Område: Blod  
Virkestoffnavn: Krizanlizumab  
Handelsnavn: N/A  
ATC-kode: B06A  
MT søker/innehaver: Novartis Europharm Ltd (1)  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden ble godkjent i USA av US Food and Drug Administration (FDA) 15. november 2019 men har foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden ble tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2, 3)

### Beskrivelse av den nye metoden

Metoden, krizanlizumab, tidligere SeG101 (SeIG1), består av et monoklonalt antistoff utviklet for behandling av sigdcelleanemi. Antistoffet binder P-selectin, et protein som uttrykkes på overflaten av endotel celler (som dekker innsiden av blodårer), og på blodplater. Funksjonen av P-selectin er å kontrollere strømmen av hvite blodlegemer gjennom blodårer og sikre at de fester seg til blodårene ved inflammasjon eller for å reparere skade. Ved sigdcellesykdom bidrar P-selectin til å feste røde blodlegemer som er sigdformet til blodårer. Dette begrenser blodstrømmen gjennom mindre blodårer og leder til inflammasjon, smerte og vaso-okklusive kriser/episoder (VOE) (se nedenfor). Ved å binde P-selectin bidrar krizanlizumab til å opprettholde normal blodstrøm og hemme prosessen som leder til VOE, inflammasjon og smerte (4). Hensikten med metoden er å redusere antall VOE som er kjennetegn til sigdcelleanemi og hovedårsak til sykehusinnleggelse. Metoden administreres intravenøst (4) og er godkjent i USA for barn og voksne over 16 år.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sigdcellesykdom omfatter flere forskjellige arvelige lidelser som har en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, men ved sigdcellesykdom får de en sigdform. Dette hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. I tillegg kan sykdommen gi blodmangel (sigdcelleanemi). Dette gjelder særlig for den mest alvorlige formen for sigdcellesykdom. Sigdcelleformete blodceller skaper vaso-okklusive kriser/episoder (VOE) ved å sette seg fast i små blodårer og blokkere dem. Dette kan hindre den normale blodstrømmen og redusere oksygentilførsel til vev noe som gir opphav til smerter, som for eksempel i skjelett og muskulatur. Slike VOE kan også skape ytterligere vevsskade og betennelse når blodtilførsel returneres (reperfusjonsskade) (5).

Sigdcellesykdom er den mest hyppig arvelig blodsykdom globalt der omtrent 5% av verdens befolkning er bærere av tilstanden (det vil si, har arvet genfeilen fra bare en av foreldrene). Bærere blir ikke selv syke men kan få barn med sykdommen. Personer som arver genfeilen fra begge foreldre får sigdcellesykdom og blir syke. Sigdcellesykdom er sjelden hos mennesker med genetisk avstamning fra Nord-Europa. Det å være bærer av genet er utbredt i mange land, spesielt afrikanske land og i Hellas, Italia og Midt-Østen. I USA er f.eks. åtte prosent av afroamerikanere bærere av genet, men bare 1 av 400 barn av afroamerikanske foreldre har sykdommen. Man antar at årsaken til den store utbredelsen av denne genfeilen skyldes at den reduserer risiko for å bli syk eller dø av malaria (6). I Norge er dette en sjelden sykdom som i 1997 tilsvarte 15 tilfeller (7). Vi har ikke funnet informasjon om dagens prevalens. På grunn av økt mobilitet av verdens befolkninger, kan man forvente en økning i sigdcellesykdom prevalens i flere land blant annet Norge.

### Dagens behandling

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Personer som er bærere av genfeilen behøver ingen behandling eller oppfølging. Den eneste behandlingen som kan helbrede sigdcelleanemi er beinmargstransplantasjon. Dette er krevende behandling, som først og fremst er et tilbud til barn med sykdommen. Også voksne behandles i økende grad med transplantasjon dersom det finnes ressurser til det. For de som ikke kan transplanteres består behandlingen av kontroller og oppfølging. Mange behandles med gjentatte blodoverføringer for å skifte ut mest mulig av de syke røde blodcellene. I tillegg finnes det ulike medisiner som kan lindre akutte anfall, og til en viss grad redusere antall og alvorlighet av anfallene. Ellers er det viktig å unngå infeksjoner, uttørring, kulde og stress. Rikelig væskeinntak er viktig. Pasienter med sigdcelleanemi følges av spesialister i blodsykdommer. Det er nødvendig med tett oppfølging og god behandling av akutte episoder (6). Behandling av smerte kan innebære bruk av smertestillende medikamenter f.eks paracetamol og ibuprofen. Ved sterke smerter, kan legen skrive ut reseptbelagte legemidler som for eksempel kodein eller sterke ikke-steroid antiinflammatoriske midler (NSAID). Svært sterke smerter kan behandles med morfin, men dette krever innleggelse. Leger skriver ofte ut en kombinasjon av legemidler mot smerter. Alle kan ha bivirkninger hver for seg eller sammen. Den eneste behandling mot selve sigdcelleanemi er hydroxyurea (hydroksykarbamid) tabletter (Siklos) som reduserer dødelighet. Siklos er godkjent for bruk av barn og voksne over 2 år men er assosiert med noen bivirkninger f.eks en reduksjon an type hvite blodlegemer (neutrofiler) (8).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff/andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2019\\_077 Hydroksykarbamid \(Xromi\)](#) og [ID2018\\_095 L-Glutamin](#) (9,10))

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (11,12)

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (13,14)

##### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 15)

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                              | Intervensjon                                              | Kontrollgruppe | Utfallsmål          | Studienavn og nummer* (fase)                                                           | Tidsperspektiv resultater                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Pasienter >12 år med SCA som har opplevd VOE<br>N=240<br><br>Tre armer, blindet. | Krizanlizumab (SEG101)<br><br>To doser (5mg/kg og 7mg/kg) | Placebo        | Sikkerhet og effekt | <a href="#">NCT03814746</a><br>EudraCT 2017-001746-10<br><br>Fase 3<br><br>STAND Trial | Studien pågår<br><br>Forventet primær data i 2022.<br>Studien slutter i 2027. |
| Pasienter 16-65 år med SCA som har opplevd VOE<br><br>N=198                      | Krizanlizumab (SEG101) med eller uten hydroxyurea         | Placebo        | Sikkerhet og effekt | <a href="#">NCT01895361</a><br>Fase 2<br><br>SUSTAIN Trial                             | Studien ferdigstilt (16)                                                      |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                       |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny virkningsmekanisme |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny bivirkningsprofil  |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input type="checkbox"/>            |                       |
| Kostnadseffektivitet                   | <input type="checkbox"/>            |                       |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                       |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                       |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                       |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                       |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte-analyse |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

### Hovedkilder til informasjon

1. Crizanlizumab: Prevention of vaso-occlusive crises (VOC) in sickle cell disease. (09. oktober 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 24. oktober 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/crizanlizumab/>
2. FDA approves crizanlizumab-tmca for sickle cell disease <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizanlizumab-tmca-sickle-cell-disease> 15. november 2019)
3. Search orphan drug designations and approvals: Crizanlizumab. Tilgjengelig fra <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ocpd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=259708> [Hentet 23.11.2019]
4. Crizanlizumab (SEG101) <https://sicklecellanemianews.com/crizanlizumab-seg101/> [Hentet 23.11.2019]
5. Sigdcellesykdom [Oppdatert 21. oktober 2016]. Redaksjonen, Helsebibliotek.no. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/blod/sigdcellesykdom> [Hentet 23.11.2019].
6. Sigdcelleanemi (sist revidert 11.05.2018). Tilgjengelig fra <https://nhi.no/sykdommer/blod/anemier/sigdcelleanemi/> [Hentet 23.11.2019]
7. Græsdal JS, et al. Talassemi og sigdcellesykdom i Norge Tidsskr Nor Legeforen 2001; 121: 678-80.
8. Siklos <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/siklos> [Hentet 23.11.2019]
9. D2019\_077 Hydroksykarbamid (Xromi) <https://nyemetoder.no/metoder/hydroksykarbamid-xromi> [Hentet 17. november 2019]
10. ID2018\_095 L-Glutamin Tilgjengelig fra <https://nyemetoder.no/metoder/l-glutamin> [Hentet 17. november 2019]
11. Martí-Carvajal A, et al. (2019). [Antiplatelet agents for preventing vaso-occlusive events in people with sickle cell disease: a systematic review.](#) *Clin Adv Hematol Oncol.* 17(4), 234-243.
12. Sins JWR, et al. (2017). [Pharmacotherapeutical strategies in the prevention of acute, vaso-occlusive pain in sickle cell disease: a systematic review.](#) *Blood Adv.* 1(19), 1598-1616.
13. Crizanlizumab for preventing sickle cell crises in sickle cell disease [ID1406]. (2019). (Proposed [GID-TA10470]). London: National Institute for Health and Care Excellence. <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10470/documents> [Hentet 24.11.2019]
14. [Crizanlizumab for the prevention of vaso-occlusive crises in sickle cell disease patients aged 16 years and over.](#) EUnetHTA ID PTJA10
15. [Crizanlizumab \(formerly SeIG1\) for Sickle Cell Disease.](#) (2017). (Evidence Briefing NIHRIO ID 9133). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.
16. Ataga et al. Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *NEJM* 2017; 376:429-439

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 13.12.2019 |
| Siste oppdatering           | 13.12.2019 |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_128

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2020      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Definert som orphan drug, nytt virkestoff

## Saksnummer 11-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_129\_Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Er tilkjent orphan drug designation.
- Burosumab er et monoklonalt antistoff, som gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Dermed forhindres FGF23 fra å blokkere reabsorpsjonen av fosfat i nyrene, som fører til at nivået av fosfat i blodet øker.
- XLH er en sjelden, arvelig sykdom som gir rakitt og deformerte knokler. Det er estimert at det fødes om lag et barn i året med XLH i Norge.
- Dagens behandling omfatter substitusjonsbehandling med fosfat og D-vitamin.
- Administreres som subkutane injeksjoner.
- Det er identifisert to fase III-studier som ble fullført i 2018.
- Legemiddelverket anbefaler kostnad-nytte-analyse.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer, se behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er hos RHF-ene fra 1.5.2018. Er allerede besluttet innført til en liten gruppe barn med klare start og stoppkriterier. Dette er en utvidet indikasjon på en annen aldersgruppe og hurtig metodevurdering bør antagelig gjennomføres.

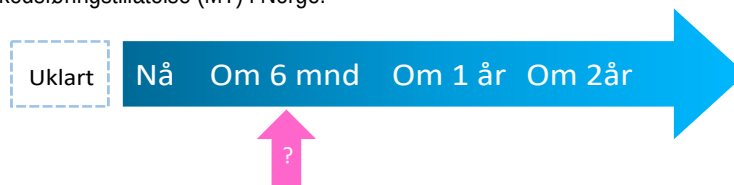


## Burosumab (Crysvita) til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) hos ungdom og voksne

Type metode: Legemiddel;  
Område: Muskel og skjelett; Sjeldne tilstander  
Virkestoffnavn: Burosumab  
Handelsnavn: Crysvita  
ATC-kode: M05BX  
M-søker/-innehaver: Kyowa Kirin  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Burosumab er et monoklonalt antistoff, som gjenkjenner og binder seg til proteinet FGF23. Dermed forhindres FGF23 fra å blokkere reabsorpsjonen av fosfat i nyrene, som fører til at nivået av fosfat i blodet øker (2).

Burosumab er i dag godkjent til behandling av X-bundet hypofosfatemi (XLH) med radiografisk verifisert bensykdom hos barn som er 1 år eller eldre og ungdom med skjelett i vekst (2). Det søkes nå om å utvide indikasjonsområdet til å omfatte behandling av alle pasienter med XLH med radiografisk verifisert bensykdom, uavhengig av alder (1). Burosumab administreres som subkutane injeksjoner (3).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

XLH er en sjelden, nedarvet, genetisk betinget sykdom, og er den vanligste formen for arvelig rakitt (4). Pasienter med XLH har inaktiverende mutasjoner i et gen som kalles PHEX, som er lokalisert på X-kromosomet. Dette fører til økte nivåer av proteinet FGF23, som er et protein som hemmer reabsorpsjon av fosfat i nyrene. Dette resulterer i økt utskillelse av fosfat via urin, som igjen fører til defekt i benmineraliseringsprosessen. Dette manifesterer seg vanligvis hos pasienten i form av rakitt og bøyde og deformerte knokler (osteomalasi). XLH er en progressiv sykdom som vanligvis debuterer når barnet begynner å gå. Da vil vektbelastningen føre til at leggene bøyes utover og forårsaker hylbenthet (5, 6). Sykdommen vil ofte påvirke barnets normale fysiske utvikling, og kan føre til defekter i vekstplatene i knoklene og permanent tap av vekstpotensialet. XLH er en livslang sykdom, og skader i skjelett og ledd, osteomalasi og redusert mobilitet som erverves i barndommen kan vedvare inn i voksenlivet (4). Det er estimert at det fødes om lag ett barn med XLH hvert år i Norge (7).

### Dagens behandling

Det foreligger i dag ingen kur for XLH. Legemiddelbehandling av barn og ungdom med XLH har derfor som formål å tilhele rakitten, redusere deformiteter i underekstremitetene, øke pasientens vekst, samt forebygge langtidskomplikasjoner relatert til ben og ledd som følge av rakitt. Hovedprinsippet for behandlingen er substitusjonsterapi bestående av tilførsel av fosfat og aktivt vitamin D for å kompensere for den økte utskillelsen av fosfat og den relative mangelen på 1,25-dihydroksyvitamin D (8). Behandling påbegynnes vanligvis kort tid etter diagnosen er stilt, og bør vare frem til barnet når sin endelige høyde og epifyseplatene i knoklene er lukket. Legemiddelbehandling etter at barnet er ferdig utvokst er ikke rutinemessig anbefalt, men mange pasienter fortsetter likevel behandling med fosfat og vitamin D livet ut (7). Burosumab er nylig innført til behandling av barn og ungdom med XLH som ikke har fått tilstrekkelig effekt av dagens behandling ved tilførsel av fosfat og vitamin D (9).

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det foreligger en norsk metodevurdering av burosumab til behandling av barn med XLH (se Nye metoder [ID2018 021](#)).

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering av burosumab til behandling av barn med XLH (10).

#### Metodevarsler

Ingen relevante norske eller internasjonale metodevarsler er identifisert.

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                            | Intervensjon                               | Kontrollgruppe                    | Utfallsmål                                                                                                                                                                                                                                                                   | Studienavn og nummer* (fase)                                | Tidsperspektiv resultater |
|--------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Voksne (18–65 år) med XLH med klassiske kliniske trekk ved voksen XLH (n=134). | Burosumab 1mg/kg administrert hver 4. uke. | Placebo administrert hver 4. uke. | -Andel pasienter som når gjennomsnittlig s-fosfatnivå over 2,5mg/dl, ved midtpunkt mellom doseintervall, beregnet som gjennomsnitt mellom sykluser fra baseline til uke 24.<br>-Pasientrapportert smerte<br>-Pasientrapportert stivhet<br>-Pasientrapportert fysisk funksjon | UX023-CL303, <a href="#">NCT02526160</a> , Fase III-studie. | Fullført desember 2018.   |
| Voksne (18–65 år) med XLH med klassiske kliniske trekk ved voksen XLH (n=14).  | Burosumab 1mg/kg administrert hver 4. uke. | Ingen.                            | Prosentvis endring fra baseline i osteoid volum ved uke 48.                                                                                                                                                                                                                  | UX023-CL304, <a href="#">NCT02537431</a> , Fase III-studie. | Fullført desember 2018.   |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                         |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Kjent virkemekanisme    |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> | Kjent bivirkningsprofil |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                         |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                         |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                         |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                         |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                         |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                         |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte-analyse |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

#### Hovedkilder til informasjon

- (1) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-11-14-november-2019-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-11-14-november-2019-meeting_en.pdf)
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/crysvita>
- (3) [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvita-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/crysvita-epar-product-information_no.pdf)
- (4) Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. J Bone Miner Res. 2011;26(7):1381-8.
- (5) <https://nhi.no/sykdommer/barn/vekst-og-utvikling/rakitt-engelsk-syke>
- (6) Ræder RB, R. X-bundet hypofostatemisk rakitt: Ny kunnskap om patofysiologi, behandling og oppfølging. Pediatrisk Endokrinologi. 2008(22):70-8
- (7) Rafaelsen S. Hereditary phosphate balance disorders in Norwegian Children - Dissertation for the degree of philosophiae doctor (PhD) at the university of Bergen. 2016
- (8) Bjerknes RA, A.; Rosendahl, K.; Aarskog, D. Behandling og kontroll av X-bundet hypofostatemisk rakitt hos barn. Pediatrisk Endokrinologi. 1999(13):66-74
- (9) <https://nyemetoder.no/metoder/burosumab-crysvita>
- (10) <https://www.nice.org.uk/guidance/hst8>

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 13.12.2019 |
| Siste oppdatering           | 13.12.2019 |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_129

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.5.2018      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Er allerede besluttet innført til en liten gruppe barn med klare start og stoppkriterier. Dette er en utvidet indikasjon på en annen aldersgruppe og hurtig metodevurdering bør antagelig gjennomføres

## Saksnummer 12-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_130\_Iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år - indikasjon IV (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarsel:**

- Omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Har ikke MT i Norge, EU eller USA.
- Iksekizumab er en interleukinhemmer.
- Administreres som subkutan infeksjon.
- Det er identifisert en fase III-studie som er estimert fullført juni 2021.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Kjenner ikke til at metoden benyttes i dag. Klinisk behov: Det finnes alternative metoder for pasientpopulasjonen. Svært få pasienter i vår region. Etablerte alternativer er Cosentyx, Humira, Enbrel.

Samlet vurdering / prioritering: Etablerte alternativer finnes, usikkert om dette vil gi merverdi.

##### Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

##### Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

##### Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer, ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er hos RHF-ene siden 15.5.2016. Ny indikasjon, forenklet vurdering ok.

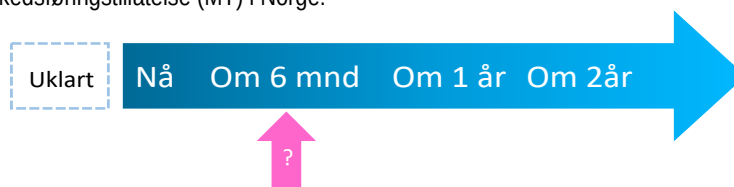


## Iksekizumab (Taltz) til behandling av plakkpsoriasis hos barn over 6 år

Type metode: Legemiddel  
Område: Barn og unge; Hud  
Virkestoffnavn: Iksekizumab  
Handelsnavn: Taltz  
ATC-kode: L04AC13  
MT søker/innehaver: Eli Lilly Netherlands B.V (1)  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Iksekizumab er et monoklonalt antistoff som gjenkjenner og binder seg til et signalstoff i kroppen som kalles interleukin 17A. Dette signalstoffet er involvert i betennelser og andre prosesser i kroppen ved flere autoimmune sykdomstilstander. Ved å binde seg til interleukin 17A, hindrer iksekizumab signalstoffet fra å utøve sin vanlige effekt. Dette bidrar til å redusere aktiviteten i immunsystemet, som igjen reduserer sykdomssymptomer (2).

Iksekizumab er fra tidligere godkjent til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er aktuelle for systemisk behandling og alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD) (3). Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av iksekizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos barn og unge fra 6-17 år som er kandidater for systemisk behandling (1). Preparatet administreres som subkutan injeksjon (1).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2% av befolkningen (4). Sykdommen har et kronisk residiverende forløp og kan debutere i alle aldre, men starter hyppigst i slutten av tenårene og i 20-årene (5). Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som infeksjoner og legemidler (β-reseptorantagonister, litium og klorokin) kan være utløsende. Ved svært utbredt og inflammatorisk aktiv psoriasis sees økt risiko for hjerte- og karsykdom, metabolsk syndrom og inflammatorisk tarmsykdom (4).

Plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) utgjør ca. 90% av psoriasistilfellene og er dermed den vanligste formen (6). Plakkpsoriasis består av en opphopning av hudceller. Plakket kan være svært rødt, kløende og sårt, og med hvite eller sølvfargede skjell. Plakket er tydelig avgrenset og kan forekomme nært sagt hvor som helst på kroppen, men er ikke særlig vanlig i håndflatene, under føttene eller steder der hud kommer i kontakt med hud (7).

Det er anslått at om lag 11 000 psoriasispatienter får lokal/topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler hvert år i Norge (8).

### Dagens behandling

Det finnes mange ulike behandlinger for plakkpsoriasis avhengig av alvorlighetsgrad, alder og effekt av tidligere behandlinger. Dagens tilbud består av topikale behandlinger (kortisonkremer, vitamin-D analoger og lysbehandling) og systemiske behandlinger (metotreksat, acitretin, ciklosporin og biologiske legemidler) (4). Fuktighetskremer er basisbehandling for alle psoriasispatienter ettersom det kan bidra til å myke opp plakk, fjerne flass, redusere kløe og rødhet, bygge opp hudbarrieren og forbedre absorbering av andre behandlende kremer (7).

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

I gjeldende anbefaling fra LIS-1906 TNF BIO er aktuelle biologiske legemidler ved alvorlig plakkpsoriasis hos barn og unge adalimumab fra 4 års alder og etanercept fra 6 års alder, mens ustekinumab er indisert ved moderat til alvorlig plakkpsoriasis fra 12 års alder (9).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger om virkestoffet, én for behandling av plakkpsoriasis hos voksne og en for behandling av psoriasisartritt hos voksne (se Nye metoder [ID2015\\_055](#) og [ID2017\\_084](#)).

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger med andre virkestoff for behandling av psoriasis og plakkpsoriasis, men ingen for behandling av barn (se Nye metoder [ID2015\\_004](#); [ID2016\\_051](#); [ID2016\\_056](#); [ID2017\\_065](#); [ID2017\\_102](#); [ID2018\\_068](#); [ID2018\\_130](#)).

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Ingen relevante identifisert.

##### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel for samme indikasjon, men med et annet virkestoff ([Secukinumab for moderate to severe plaque psoriasis in children aged 6 to less than 18 years old](#))

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                       | Intervensjon                                                                                                                        | Kontrollgruppe                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Utfallsmål                                                                                                                                                        | Studienavn og nummer* (fase)                      | Tidsperspektiv resultater   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|
| Barn og unge mellom 6 -17 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som er kandidater for systemisk behandling (N = 201) | <b>1. arm:</b><br>Iksekizumab subkutant under dobbeltblindet periode og under vedlikeholdsperiode (styrke og dosering ikke oppgitt) | <b>2. arm:</b><br>Etanercept subkutant under dobbeltblindet periode og iksekizumab under vedlikeholdsperiode (styrke og dosering ikke oppgitt)<br><br><b>3. arm:</b><br>Placebo subkutant under dobbeltblindet periode og iksekizumab under vedlikeholdsperiode (styrke og dosering ikke oppgitt) | Primære utfallsmål:<br>1. Andel pasienter med PASI 75 <sup>1</sup> -forbedring ved uke 12<br><br>2. Andel pasienter som oppnår sPGA <sup>2</sup> (0,1) ved uke 12 | RHCD<br><a href="#">NCT03073200</a><br>(fase III) | Estimert fullført juni 2021 |

<sup>1</sup> ≥75% forbedring i Psoriasis Area and Severity Index score

<sup>2</sup> Static Physician's Global Assessment

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Annet ☐

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering ☒ Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering  
Fullstendig metodevurdering ☐

#### Hovedkilder til informasjon

- (1) <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ixekizumab/>
- (2) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/taltz>
- (3) <https://www.felleskatalogen.no/medisin/taltz-lilly-630685>
- (4) <https://www.legemiddelhandboka.no/T16.4/Psoriasis>
- (5) [https://www.lvh.no/symptomer\\_og\\_sykdommer/hud/annet/psoriasis](https://www.lvh.no/symptomer_og_sykdommer/hud/annet/psoriasis)
- (6) <https://nhi.no/sykdommer/hud/psoriasis/psoriasis-ulike-typer/>
- (7) <https://www.hudportalen.no/psoriasis/typer-psoriasis>
- (8) Hurtig metodevurdering - Dimetylfumarat (Skilarence) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Vurdering av innsendt dokumentasjon. (08.01.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Skilarence\\_%20plakkpsoriasis\\_2018.pdf](https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Skilarence_%20plakkpsoriasis_2018.pdf)
- (9) LIS-1906 TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud – Perioden 01.02.2019-31.01.2020. Oslo: Sykehusinnkjøp. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/TNF%20BIO-anbefaling%202019.pdf>

Dato for første publisering 13.12.2019  
Siste oppdatering 13.12.2019

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_130

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 15.5.2016      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Ny indikasjon, forenklet vurdering ok

## Saksnummer 13-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_131 Glasdegib til førstelinjebehandling av pasienter med tidligere ubehandlet akutt myelogen leukemi (AML) (de novo eller sekundær), som tillegg til mindre intensiv behandling når intensiv kjemoterapi er uegnet (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Legemidlet kan bremse progresjon av sykdommen.
- Administreres som tabletter en gang daglig.
- Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet.
- Diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig. Median alder ved diagnostetidspunkt er i underkant av 70 år.
- Usikker hvor mange pasienter som vil være aktuelle for behandling med gladegib.
- Identifisert to kliniske studier hvor den ene er avsluttet med publiserte resultater (fase 2 studie - mars 2019). Den andre (fase 3 studie) er estimert ferdig i 2025.
- Statens legemiddelverk foreslår en kostnad-nytte analyse.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Publiserte resultater viser en betydelige effekt av å legge til glasdegib til lavdose cytarabin. Effekten er større eller like stor som for midostaurin (annen, yngre pasientgruppe) og sammenlignbar med Myelotarg. Tre års overlevelse hos pasienter over 65 år med AML er under 20%. Kombinasjonsbehandling er sterkt ønsket i denne pasientgruppen. Det haster med å få gjennomført en metodevurdering med tanke på tap av livskvalitet og levetid uten terapeutiske alternativer. Studie (Cortes JE et al. Leukemia 2019) beskriver effekt av glasdegib i kombinasjon med lavdose cytarabin. Kjenner ikke til at det finnes etablerte kombinasjonsbehandlinger. Alternativ er monoterapi azacitidin. Det er liten tradisjon for å bruke lavdose cytarabin i Norge ved AML. Azacitidin er innarbeidet, og er praktisk enklere å bruke (s.c. inj. Vs i.v., 5 dager vs 10 dager). Ingen i Norge har deltatt i kliniske studier med glasdegib i AML i Norge.

Samlet vurdering/prioritering: Ønskelig med nasjonal metodevurdering.

##### Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

##### Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

# NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer (jan. 2019) kan påvirkes. Ny utgave kommer snart. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 01.02.2020.



## Glasdegib til behandling av akutt myelogen leukemi

Type metode: Legemiddel

Område: Blod; Kreft

Virkestoffnavn: Glasdegib

Handelsnavn:

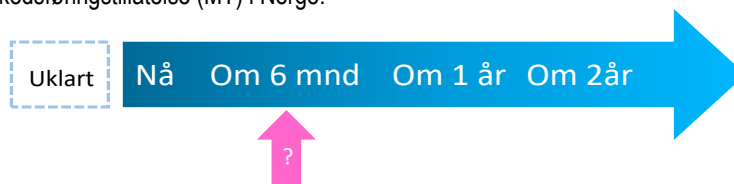
ATC-kode: L01XX63 (Andre antineoplastiske midler)

MT søker/innehaver: Pfizer Ltd. (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent metoden for bruk i USA (1). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) både i Europa og i USA (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Overaktivitet i en av signalveiene i kroppens celler kalt *sonic hedgehog* (Shh)-signalvei kan sees ved mange former for kreft. Glasdegib hemmer et protein kalt Smoothened (SMO) som er en driver i denne signalveien, og reduserer dermed den overaktive Shh-signalleren ved kreft. Dette leder til redusert uttrykk av gener som er assosiert med vekst av kreftcellene og kan slik bremse progresjon av sykdommen (1,2). Glasdegib forventes brukt som førstelinjebehandling av pasienter med tidligere ubehandlet AML (de novo eller sekundær), som tillegg til mindre intensiv behandling når intensiv kjemoterapi er uegnet (1). Metoden har siden november 2018 vært godkjent i USA for behandling av AML hos pasienter  $\geq 75$  år med komorbiditet som utelukker intensiv kjemoterapibehandling (3).

Glasdegib gis som tabletter en gang daglig.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Akutt myelogen leukemi (AML) er en form for blodkreft der umodne blodceller (myeloblaster) i beinmargen vokser og deler seg uhemmet. Den ukontrollerte celledelingen av disse umodne og lite funksjonelle cellene fortrenger og forstyrrer produksjonen av normale hvite og røde blodlegemer samt blodplater, og det oppstår beinmargssvikt med risiko for anemi, infeksjoner og blødninger. Ved høyt antall kreftceller kan organinfiltrasjon forekomme. Som regel fremgår ikke noen klar årsak for utviklingen av AML, men det er kjent at eksponering for radioaktiv stråling, cellegift eller sigarettøyking kan være medvirkende faktorer (4,5).

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for cellevekst og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (5). Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for behandling med glasdegib.

### Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av AML, oppdatert i 2019 (5). Behandlingen består i hovedsak av: 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen, 2) konsoliderende behandling med legemidler og/eller stamcelletransplantasjon, med mål om å eliminere gjenværende sykdom

og redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom (svarer ikke på vanlig behandling). Foretrukket induksjonsbehandling der det er mulig er intensiv kjemoterapibehandling i henhold til 3+7-regimet (cytotoksisk antibiotika av antrasyklintypen dag 1-3 + cytarabin 200 mg/m<sup>2</sup> dag 1-7). Eldre pasienter eller pasienter med andre alvorlige sykdommer som gjør at de ikke tåler intensiv behandling tilbys behandling som sannsynligvis ikke vil gi fullstendig tilbakegang av kreften, men som forhåpentligvis kan stabilisere sykdommen og gi akseptabel livskvalitet for en tidsbegrenset periode. Blant slik ikke-intensiv behandling angis Azacitidin som førstevalg, særlig for pasienter med ugunstige genetiske avvik. Andre alternativer er decitabine eller lavdose cytarabin (LDAC).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to norske metodevurderinger om legemidler til bruk ved AML, men med andre virkestoffer og for andre subpopulasjoner av pasienter (se Nye metoder [ID2017\\_025 Midostaurin \(Rydapt\)](#) og [ID2017\\_087 Gemtuzumab ozogamicin \(Mylotarg\)](#))

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (6).

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (7).

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                                                                                                         | Intervensjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kontrollgruppe                                                                                                                                                                                                       | Utfallsmål                                                                                                                                        | Studienavn og nummer*<br>(fase)                                 | Tidsperspektiv resultater                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Tidligere ubehandlede pasienter ≥18 år med AML (de novo eller sekundær) eller høyrisiko MDS<br><br>(N=255)                                                                                                                  | <u>Ikke-intensiv pop:</u><br>Glasdegib 100 mg tabl.<br>1x daglig i 28 dager + LDAC dag 1-10 (20 mg subkutan 2x daglig)<br><br><u>Intensiv pop:</u><br>Glasdegib 100 mg tabl.<br>1x daglig i 28 dager + intensiv kjemo 3+7 (DNR 60 mg/m <sup>2</sup> dag 1-3, AraC 100 mg/m <sup>2</sup> dag 1-7)<br><br>Ublindet | <u>Ikke-intensiv pop:</u><br>LDAC dag 1-10 (20 mg subkutan 2x daglig)                                                                                                                                                | <u>Ikke-intensiv pop:</u><br>1) Totaloverlevelse<br>2) Komplett respons<br><br><u>Intensiv pop:</u><br>1) Komplett respons<br>2) Totaloverlevelse | <a href="#">NCT01546038</a><br><br>Fase 2                       | Avsluttet mars 2019                          |
| Tidligere ubehandlede pasienter ≥18 år med AML (de novo eller sekundær) aktuelle for intensiv kjemoterapi (intensiv pop) eller mindre intensiv behandling grunnet komorbiditet (ikke-intensiv pop)<br><br>(N= estimert 720) | <u>Intensiv pop:</u><br>Glasdegib 100 mg tabl.<br>1x daglig i inntil 2 år + intensiv kjemo 3+7<br><br><u>Ikke-intensiv pop:</u><br>Glasdegib 100 mg tabl.<br>1x daglig + azacitidin 75 mg/m <sup>2</sup> i 7 dager i 28-dagerssykluser<br><br>Dobbelblindet                                                      | <u>Intensiv pop:</u><br>Placebo tabl.<br>1x daglig i inntil 2 år + intensiv kjemo 3+7<br><br><u>Ikke-intensiv pop:</u><br>Placebo tabl.<br>1x daglig + azacitidin 75 mg/m <sup>2</sup> i 7 dager i 28-dagerssykluser | 1) Totaloverlevelse<br><br>2) Bl.a komplett respons, hendelsesfri overlevelse, bivirkninger                                                       | <a href="#">NCT03416179</a><br><br>BRIGHT AML1019<br><br>Fase 3 | Pågående<br><br>Estimert avsluttet juli 2025 |

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkhelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny bivirkningsprofil                            |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                 |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                 |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                                                 |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                 |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                                                 |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

#### Hovedkilder til informasjon

1. Glasdegib: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 02. august 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/glasdegib/>
2. Rimkus TK, et al. Targeting the Sonic Hedgehog Signaling Pathway: Review of Smoothened and GLI Inhibitors. Cancers (Basel) 2016; 8(2):22. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773745/>
3. Daurismo; Drugs.com. [Oppdatert juni 2018]. Tilgjengelig fra: [https://www.drugs.com/nda/glasdegib\\_180627.html](https://www.drugs.com/nda/glasdegib_180627.html)
4. Akutt myelogen leukemi, Norsk Elektronisk Legehåndbok (oppdatert 20. mai 2019). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (oppdatert 31. januar 2019). Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
6. Glasdegib with chemotherapy for untreated acute myeloid leukaemia [ID1334]. (2019). (In development [GID-TA10314]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 30. september 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10314/documents>
7. Glasdegib for Acute Myeloid Leukaemia (AML) – first line. (2017). (Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 11424). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory

Dato for første publisering 15.11.2019  
Siste oppdatering 15.11.2019

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_131

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, siste utgave januar 2019. ny utgave kommer snart

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2020      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Nytt virkestoff

## Saksnummer 14-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_132 Bupivakaine / meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omfatter en ny kombinasjon og med ny formulering.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Metoden består at et lokalanestetikum (bupivakain) og et ikke-steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID) (meloksikam).
- Administreres lokalt i operasjonssåret (infiltrasjon).
- Kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for metoden.
- Identifisert to kliniske fase III studier. Begge avsluttet i 2018. Resultater ikke publisert.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Nasjonale faglige retningslinjer påvirkes ikke. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasserer hos RHF-ene 01.02.2020. Kun spesifikt handelsnavn (ikke hele virkestoffet) plasseres hos RHF-ene på bakgrunn av administrasjonsmåte direkte i operasjonssåret.

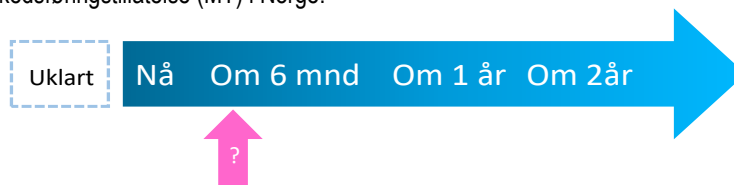


## Bupivakaine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte

Type metode: Legemiddel  
Område: Anestesiologi; Kirurgi  
Virkestoffnavn: Bupivakaine + meloksikam  
Handelsnavn: -  
ATC-kode: N01BB51  
MT søker/innehaver: Heron Therapeutics (1)  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter kjente, eksisterende virkestoff, men i en ny kombinasjon og med en ny formulering. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

### Beskrivelse av den nye metoden

Den nye metoden består av en fast-dose-kombinasjon med et lokalanestetikum (bupivakain) og et ikke-steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID) (meloksikam). I likhet med andre lokalanestetika fører bupivakain til reversibel blokkering i overføring av nerveimpulser ved å hindre at natriumioner passerer gjennom nervemembranen. Man tror at lokalanestetika av amidtypen virker i nervemembranens natriumkanaler. Meloksikam er et NSAID i oksikam-klassen som virker ved å hemme prostaglandinsyntesen. Dette gir antiinflammatorisk, analgetisk og antipyretisk effekt og reduserer infiltrasjonen av leukocytter i inflammet vev. Meloksikam hemmer også i mindre grad kollagenindusert trombocyttaggregasjon. Den nye metoden skal administreres lokalt i operasjonssåret (infiltrasjon) i forbindelse med kirurgiske prosedyrer og skal gi smertelindring i den postoperative fasen (1,2).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Smerte kan defineres som «en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med vevsødeleggelse eller beskrives som dette», slik det kommer til uttrykk i International Association for the Study of Pain's definisjon. Det er mange forskjellige måter å klassifisere smerte på. En måte er å skille mellom akutt og langvarig smerte, der kreftrelatert smerte kommer i en egen kategori. En annen måte er å gjøre en mekanismeorientert klassifisering og skille mellom nociceptive, nevropatiske og idiopatiske smertetilstander. Nociceptive smerter skyldes stimulering av smertereseptorer (nociceptorer) i forbindelse med vevsødeleggelse eller stimuli fra en prosess som kan føre til vevsødeleggelse. Smerten kan skyldes direkte mekanisk stimulering av nociceptorer eller stimulering via kjemiske substanser som produseres i vevet pga. skaden eller den potensielle vevsødeleggelsen. Nociceptive smerter kan deles inn i somatiske og viscerale smerter. Somatiske nociceptive smerter kommer raskt og er ofte kraftige og vellokaliserte, som etter stikk eller kutt i huden. Viscerale nociceptive smerter fra indre organer kommer langsommere, oppleves verkende, er diffuse og vanskelige å lokalisere, ofte med smerte referert til kroppens overflate (som ved myokardinfarkt) (3). Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Målet for smertebehandling er å lindre smerten og bedre pasientens livskvalitet. Nociceptive smerter lindres vanligvis av ikke-opioide og opioide analgetika gitt systemisk. Ved større skader og etter større kirurgi kan imidlertid perifere eller neuraksiale blokader som epidural være nødvendig for å gi tilstrekkelig lindring, særlig av dynamisk (bevegelsesutløst) smerte. Ved lette til moderate smerter gir paracetamol, NSAIDs, lokal behandling med NSAIDs, lokalanestetika, immobilisering, elevasjon og nedkjøling oftest god lindring. Ikke-opioide analgetika kan gi tilstrekkelig analgesi ved mindre kirurgiske inngrep, og paracetamol og NSAIDs gir både sentral og perifer analgetisk effekt og reduserer opioidbehovet betydelig etter større operasjoner. Lokal- eller regionalanestetiske teknikker gjør det også mulig for pasienten å være helt eller delvis smertefri i

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

oppvåkingsfasen og det postoperative forløp. Sårinfiltrasjon med lokalanestetikum (bupivakain eller ropivakain) reduserer opioidbehovet, spesielt ved inngrep i lysken, tonsillektomier og plastikkirurgiske inngrep. Forutsetningen er infiltrasjon også i dypere lag. Opioidanalgetika er indisert ved akutte sterke smerter, f. eks. postoperativt. Disse kan inndeles i svaker (kodein, tramadol) og sterkere opioider (buprenorfin, fentanyl, hydromorfon, ketobemidon, metadon, morfin, oksykodon, petidin, remifentanyl, sufentanyl, tapentadol). Den individuelle responsen på disse legemidlene er sterkt varierende. Dosering og regime må derfor nøye tilpasses behovet hos den enkelte pasient og justeres etter respons (smertelindring og bivirkninger). Opioidene skal som hovedregel brukes mot akutte, sterke smerter og kreftrelaterte smerter, og terskelen bør være svært høy for å fortsette opioidbehandling utover 1-2 uker etter skader og operasjoner (3,4,5).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

##### Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                            | Intervensjon                       | Kontrollgruppe              | Utfallsmål                                                                                                                      | Studienavn og nummer* (fase)                        | Tidsperspektiv resultater |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------|
| Pasienter som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med regional anestesi ved korreksjon av ett stortåledd, med osteotomi og indre fiksering (N=412) | Bupivakaine + meloksikam (HTX-011) | -Bupivakain<br><br>-Placebo | Primært utfallsmål: smertelindring versus placebo over 72 timer, målt ved hjelp av NRS-A. En rekke sekundære effektendepunkter. | NCT03295721<br>HTX-011-301<br>(EPOCH 1)<br>Fase III | Avsluttet mars 2018       |
| Pasienter som gjennomgikk kirurgisk prosedyre med generell anestesi ved ensidig lyskebrokk (N=418)                                             | Bupivakaine + meloksikam (HTX-011) | -Bupivakain<br><br>-Placebo | Primært utfallsmål: smertelindring versus placebo over 72 timer, målt ved hjelp av NRS-A. En rekke sekundære effektendepunkter. | NCT03237481<br>HTX-011-302<br>(EPOCH 2)<br>Fase III | Avsluttet januar 2018     |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov); NRS-A: Numeric Rating Scale of pain intensity scores with activity.

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny virkestoffkombinasjon og administrasjonsmåte |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                 |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                 |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                 |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                                                 |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                 |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                                                 |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                               |

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

### Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Bupivacaine + meloxicam. (12.07.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bupivacaine-meloxicam/>
- 2) Bupivacaine/meloxicam - EMEA/H/C/005205. EMA. (22.07.2019). Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-july-2019-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-22-25-july-2019-meeting_en.pdf)
- 3) Smerter (T20). Norsk legemiddelhåndboka. (Sist endret 22.01.2019). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T20>
- 4) Postoperativ smertebehandling (T22.4.1). Norsk legemiddelhåndboka. 19.01.2016). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T22.4.1>
- 5) Retningslinjer for smertelindring. Den norske legeforening. 2009. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/PageFiles/44914/Retningslinjer%20smertebehandling%20dnlf.pdf>

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 15.11.2019 |
| Siste oppdatering           | 15.11.2019 |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_132

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:

E-post:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2020      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Kun spesifikt handelsnavn (ikke hele virkestoffet) plasseres hos RHF-ene på bakgrunn av administrasjonsmåte direkte i operasjonssåret.

## Saksnummer 15-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_134 Normalt humant immunglobulin (Cutaquig) til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Ny formulering av eksisterende legemiddel. Administreres som subkutane injeksjoner.
- Har MT i Norge, men er foreløpig ikke markedsført.
- Formålet med legemidlet er å normalisere lave nivåer av immunglobulin G (IgG) hos pasienter med immunsviktsyndrom med svekket antistoffproduksjon eller hypogammaglobulinemi for å beskytte mot bakterier og virus som forårsaker infeksjoner.
- Estimert at ca. 600 personer i Norge har primære immunsviktsykdommer.
- Identifisert en fase III studie estimert juli 2020, publikasjon foreligger.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

#### **Innspill fra produsent Octapharma Pharmazeutika (hele innspillet vedlagt):**

- Godkjent indikasjon er: «Substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi (sekundær immunsvikt)».
- Cutaquig har hatt MT siden 13. mars 2019.
- Cutaquig er ikke i bruk i Norge i dag, men det er planlagt å erstatte Gammanorm 16,5% med Cutaquig 16,5% senest 1. september 2020 (avhengig av en mulig anbudsrunde i Sykehusinnkjøp).
- Firma vil fase ut Gammanorm til fordel for Cutaquig i alle markeder i løpet av de neste to årene da de i teorien har bedre produksjonskapasitet for Cutaquig. Behovet for mer subkutan immunglobulin øker kraftig over hele verden. De siste to årene har forbruket av immunglobuliner totalt i Norge steget med 11,1%.
- I klinisk bruk er Cutaquig identisk med Gammanorm og generasjonsskiftet er viktig med hensyn til forsyningen.
- HINAS/Sykehusinnkjøp har en avtale ut februar 2021 med Octapharma om leveranse av Octagam og Panzyga. (Cutaquig er utviklet som et oppkonsentrert Octagam).
- Firma ønsker å bidra med dokumentasjon – ref. vedlegg Gelbmann 2019 og Kobayashi 2019.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

# NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

**Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: RHF-ene har finansieringsansvaret fra 01.02.2020. Ny administrasjonsform så kun handelsnavnet plasseres nå. Alle legemidlene med samme virkestoff og tilhørende ATC-kode overføres 1.9.2020.

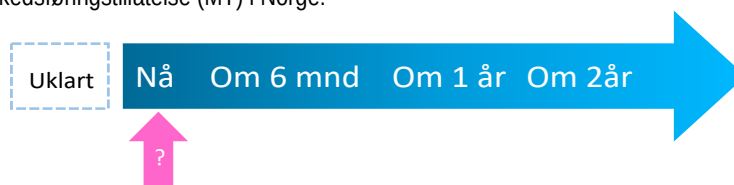


# Normalt humant immunglobulin (Cutaquig) til substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi

Type metode: Legemiddel  
Område: Blod; Infeksjon; Kreft;  
Virkestoffnavn: Immunglobulin, normalt (humant) (SClg)  
Handelsnavn: Cutaquig  
ATC-kode: J06B A01  
MT søker/innehaver: Octapharma AB  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering av et eksisterende legemiddel. Metoden har fått innvilget MT i Norge, men er foreløpig ikke markedsført (1).

## Beskrivelse av den nye metoden

Den aktuelle metoden er en ny formulering av et eksisterende legemiddel (Gammanorm), som har hatt MT i Norge siden 2010 (2). Normalt humant immunglobulin inneholder hovedsakelig immunglobulin G (IgG), med et bredt spektrum av antistoffer mot infeksjons- og agens. Preparatet inneholder IgG-antistoffer som fins i blodplasma i normalpopulasjonen, og har en fordeling av IgG-subklasser som tilsvarer fordelingen i normalt humant plasma. Behandling med legemidlet har som formål å normalisere lave nivåer av IgG hos pasienter med immunsviktsyndrom med svekket antistoffproduksjon eller hypogammaglobulinemi, for å beskytte mot bakterier og virus som forårsaker infeksjoner. Preparatet administreres som subkutane injeksjoner (1).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Primært immunsvikt er en samlebetegnelse på en rekke sjeldne sykdommer med svikt i ulike deler av immunsystemet. Svikt i antistoffproduksjonen utgjør over halvparten av tilfellene av sykdommene. Sykdommene kjennetegnes av hovedsakelig av økt infeksjonstendens og/eller autoimmun sykdom. Mange av immunsviktsykdommene er arvelige, og det kliniske spekteret ved sykdommene spenner fra svært alvorlig medfødt sykdom til milde former som kan vise seg i voksen alder. Pasienter med immunsvikt får gjerne hyppige bakterielle infeksjoner som kan være alvorlige eller livstruende, eller infeksjoner med mikrober som normalt ikke forårsaker sykdom. Det er estimert av om lag 600 personer i Norge har primære immunsviktsykdommer (3, 4, 5).

Hypogammaglobulinemi er en tilstand hvor pasienten lager for lite gammaglobulin, som fører til at pasienten har lett for å få infeksjoner (6). Tilstanden kan være en konsekvens av immunsviktsykdommer, eller være forbundet med kreftsykdommer som kronisk lymfatisk leukemi eller myelomatose, samt hos pasienter som gjennomfører allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (1).

## Dagens behandling

For pasienter med symptomgivende hypogammaglobulinemi med reduserte nivåer av total IgG anbefales det substitusjonsbehandling med subkutan eller intravenøs immunglobulin. Formålet med behandlingen er å redusere antall infeksjoner og forhindre progredierende lungesykdom. Ved mistanke om bakterielle infeksjoner er det viktig med rask behandling med antibiotika, eventuelt profylaktisk antibiotikabehandling. Stamcelletransplantasjon kan være aktuell behandling ved flere typer primær immunsvikt (4, 7, 8).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante norske metodevurderinger eller systematiske oversikter er identifisert.

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger flere relevante internasjonale systematiske oversikter (9-12)

#### Metodevarsler

Ingen relevante identifisert.

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                                                                                                          | Intervensjon                                                 | Kontrollgruppe | Utfallsmål                                                                                    | Studienavn og nummer* (fase)                             | Tidsperspektiv resultater                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Pasienter fra 2–75 år med primær immunsvikt med behov for substitusjonsbehandling med immunglobulin som følge av hypogammaglobulinemi eller agammaglobulinemi, som står på behandling med IVIG <sup>1</sup> (n=estimert 64). | Normalt humant immunglobulin administrert subkutan hver uke. | Ingen.         | -Raten av alvorlige bakterielle infeksjoner per person-år med behandling.<br>-Farmakokinetikk | SCGAM-01, <a href="#">NCT01888484</a> , Fase III-studie. | Estimert juli 2020, <a href="#">publikasjon foreligger</a> . |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

<sup>1</sup>Intravenøst immunglobulin

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                                                  |
|----------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Kjent virkemekanisme, kjent behandlingsprinsipp. |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> | Kjent bivirkningsprofil.                         |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                  |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                                  |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                                                  |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                  |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                                                  |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                                                  |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                               |

### Hovedkilder til informasjon

- (1) [https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE\\_H\\_4903\\_001\\_PAR.pdf](https://mri.cts-mrp.eu/human/downloads/DE_H_4903_001_PAR.pdf)
- (2) <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-7736.pdf>
- (3) <https://oslo-universitetssykehus.no/avdelinger/klinikk-for-laboratoriemedisin/avdeling-for-medisinsk-genetikk/immunsviktsykdommer>
- (4) <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144460&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965>
- (5) <https://sjeldnediagnoser.no/home/sjeldnediagnoser/Primaere%20immunsviktsykdommer/8732>
- (6) <https://smi.sni.no/hypogammaglobulinemi>
- (7) <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/immunsvikt/terapeutiske-aspekter/immunglobulinbehandling>
- (8) <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/immunsvikt/terapeutiske-aspekter/transplantasjon>
- (9) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6796775/>
- (10) <http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/evidence/reports/recommendation-ig-home-infusion-1711-en.pdf>
- (11) <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/1744666X.2016.1155452>
- (12) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6043812/>

Dato for første publisering 13.12.2019  
Siste oppdatering 13.12.2019

## Innspillskjema for legemidler

### Opplysninger fra leverandør / produsent

Leverandøren/produsenten har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill». Det er frivillig å fylle ut skjemaet.

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no. Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut siste punktet «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

|                            |                                                          |
|----------------------------|----------------------------------------------------------|
| Hvilken metode gjelder det |                                                          |
| Metodens ID nummer*:       | ID2019_134                                               |
| Metodens tittel:           | Normalt humant immunglobulin (Cutaquig 165 mg/mL, 16,5%) |

\*ID2016\_XX

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Navn på leverandør / produsent:<br>Organisasjonsnummer:         | <p>Produsent<br/>Octapharma Pharmazeutika<br/>Produktionsges.m.b.H.<br/>Oberlaaer Strasse 235<br/>1100 Vienna<br/>Austria</p> <p>MT-innehaver<br/>Octapharma AB<br/>Lars Forsells gata 23<br/>112 75 Stockholm<br/>Sverige</p>                  |
| Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet: | Gammanorm 16,5% og Cutaquig 16,5% er relevante for dette metodevarselet                                                                                                                                                                         |
| Kontaktperson med kontaktinformasjon:                           | <p>John Erik Ørn<br/>Octapharma A.S<br/>Industrivegen 23<br/>2069 Jessheim<br/>Norway<br/>Tlf. 91889821</p> <p>Tor-Einar Svae<br/>Octapharma Handelsges.m.b.H.<br/>Oberlaaer Strasse 235<br/>1100 Vienna<br/>Austria<br/>Tlf. +436649104610</p> |

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja

I så fall:

Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 13. mars 2019

Godkjent indikasjon: Substitusjonsbehandling ved primært immunsviktsyndrom eller hypogammaglobulinemi (sekundær immunsvikt)

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Nei, men det er planlagt å ertsatte Gammanorm 16,5% med Cutaquig 16,5% i løpet av 2020 (senest rundt 1. september)

Hvis legemidlet er i bruk:

Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:

Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer? Nei, ikke spesifikt

I så fall beskriv:

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet? Octapharma er eneste leverandører av Cutaquig 16,5%

I så fall hvilke(n):

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?

Subkutane immunglobuliner er egentlig bare oppkonsentrerte intravenøse immunglobuliner til et mindre volum som lett og sikkert kan administreres subkutan av pasientene alene i hjemmet. Dette øker livskvaliteten til pasientene, og reduserer byrden av pasienter ved norske sykhuser. Denne rutinen for behandling av primære og sekundære immunsvikter har vært vanlig praksis i de nordiske landene siden midten på 1980-tallet. Vårt Gammanorm 16,5% produkt har vært brukt i Norge i over 30 år. Da Octapharma tok over plasmafraksjoneringsanlegget til Biovitrum i Stockholm i 2002, fulgte både deres intravenøse produkt Gamonativ 5% og Gammanorm 16,5% (oppkonsentret Gamonativ) med på kjøpet. Gamonativ 5% ble deretter erstattet med Octagam 5/10% i Stockholm, men Gammanorm 16,5% ble beholdt all den tid vi ikke hadde en subkutan versjon av Octagam 5/10% på den tiden. Det originale Gamonativ 5%/Gammanorm 16,5% produksjonsanlegget har en maksimal kapasitet på 3.000 kg Gammanorm 16,5%, hvorav ca. 700 kg går til de nordiske landene, er forlenget sprengt, og behovet for mere subkutan immunglobulin øker kraftig over hele verden. Vi kan i dag bare produsere Gammanorm 16,5% i Stockholm. Følgelig ble Cutaquig 16,5% utviklet ganske enkelt som et oppkonsentrert Octagam 5/10%. Octagam 5/10% produseres i dag ved flere av våre anlegg i Europa og kapasiteten ligger på 18.000 kg. I teorien kan vi derfor øke produksjonen av subkutan immunglobulin betydelig gjennom Cutaquig 16,5%, også ved flere anlegg, noe som betyr at forsyningssituasjonen for vårt viktigste subkutane immunglobulin i fremtiden bedres gjennom å erstatte Gammanorm 16,5% med Cutaquig 16,5%. I praksis er Cutaquig 16,5% ikke forskjellig fra Gammanorm 16,5%, bortsett fra at glysinet i Gammanorm 16,5% er erstattet med maltose i Cutaquig 16,5% (akkurat som i Octagam 5/10%) og det faktum at kapasiteten til å produsere Cutaquig 16,5% er vesentlig høyere enn den for Gammanorm 16,5%. Gammanorm 16,5% vil fases ut til fordel for Cutaquig 16,5% i alle våre markeder i løpet av de neste to årene. Jo raskere vi kan få dette til, jo mere

subkutant immunglobulin kan vi bidra med til det sterkt økende behovet verden over. I Norden kommer dette skiftet 1. april 2020 i Danmark, tett etterfulgt av Island 1. mai. Vi håper å få til det samme i Norge (planlagt senest rundt 1. september avhengig av en mulig anbudsrunde i gjennom Sykehusinnkjøp), Sverige og Finland også før året er omme. Til dette er vi avhengige av en rask godkjenning av de ulike instanser vi må igjennom. **I klinisk bruk er Cutaquig 16,5% identisk med Gammanorm 16,5%, men dette generasjonsskiftet er veldig viktig for oss med hensyn til forsyningen av subkutant immunglobulin fra Octapharma, også for Norge. Vi håper på en positiv og snarlig godkjenning.**

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)? Ja

I så fall beskriv kortfattet: Under ATC-gruppen J06BA01 har pr. d.d. følgende produkter ved siden av Cutaquig 16,5% en MT i Norge. Hizentra 20% fra CSL (totalforbruk i Norge 2019: 137 kg), Gammanorm 16,5% fra Octapharma (66 kg) og HyQvia 10% fra Takeda (51 kg). Hizentra 20% og Gammanorm 16,5% er direkte sammenlignbare med Cutaquig 16,5% i klinisk bruk. HyQvia 10% er noe forskjellig mht. administrasjonen pga. bruken av hjelpestoffet rekombinant human hyaluronidase administrert før infusjonen av selve immunglobulinet.

Øvrige kommentarer

Det total forbruket av subkutane immunglobuliner i Norge i 2019 var 254 kg (tilsvarer ca. 800 pasienter med primær eller sekundær immunsvikt), mesteparten av dette volumet ble brukt til hjemmebehandling. I tillegg vil de samme indikasjonene også dekkes av intravenøse immunglobuliner (ATC-gruppe J06BA02) til bruk i sykehusene. I dag har HINAS/Sykehusinnkjøp fortsatt en avtale ut februar 2021 med Octapharma om leveranse av Octagam 5/10% og Panzyga 10%. I 2019 utgjorde disse produktene 569 kg av totalt 591 kg intravenøst immunglobulin brukt av de norske sykehusene. De andre produktene var Kiovig 10% fra Takeda (17 kg) og Privigen 10% (5 kg). (Kiovig 10% er det samme produktet som HyQvia 10% bortsett fra det spesielle hjelpestoffet. Hizentra 20% er et oppkonsentrert Privigen 10%.) De siste to årene har forbruket av immunglobuliner totalt i Norge steget med 11.1% pr. år. Forbruket av subkutane og intravenøse produkter viser stort sett samme vekst. Totalforbruket av immunglobuliner i Norge er i 2019 på 156 kg pr. million innbyggere, noe som er under Danmark (198 kg) og Sverige (166 kg), men over Finland (138 kg). Veksten i disse tre landene ligger rundt verdensgjennomsnittet på rundt 8%.

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?

Ja, se også Gelbmann 2019 og Kobayashi 2019 vedlagt.

**Interesser og eventuelle interessekonflikter**

**-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill**

Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)

Beskriv kortfattet: Undertegnede er ansatt i Octapharma

Wien, 9. januar 2020

På vegne av Octapharma A.S



---

Tor-Einar Svae

General Manager Nordic



# Octanorm [cutaquit<sup>®</sup>], a new immunoglobulin (human) subcutaneous 16.5% solution for injection (165 mg/mL) – Biochemical characterization, pathogen safety, and stability



Nicola Gelbmann<sup>a,\*</sup>, Alfred Zöchling<sup>a</sup>, Alexander Pichotta<sup>b</sup>, Torben Schmidt<sup>b</sup>, Andrej Murányi<sup>a</sup>, Thomas Ernegger<sup>a</sup>, Katharina Pock<sup>a</sup>, Jürgen Römisch<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft m.b.H., Oberlaaerstraße 235, 1100 Vienna, Austria

<sup>b</sup> Octapharma Biopharmaceuticals GmbH, Virus and Prion Validation, Altenhöferallee 3, 60438, Frankfurt Am Main, Germany

## ARTICLE INFO

### Keywords:

New SCIG 16.5% liquid

Integrity

Pathogen safety

Stability

Viscosity

Injectability

## ABSTRACT

Octanorm (marketed as cutaquit<sup>®</sup> in Canada and US [2018] and registered in several European countries [2019]) is a new immunoglobulin subcutaneous 16.5% liquid for the treatment of patients with primary immune deficiency (PID) and secondary immune deficiency (SID) depending on country's specific indications.

Octanorm contains  $\geq 96\%$  human IgG and is characterized by especially low concentrations of polymers and aggregates, IgA and IgM, a physiological osmolality along with a low isoagglutinin titer. The Octanorm manufacturing process is based on the well-established IVIG octagam<sup>®</sup> 5% and 10% process, but yields a higher immunoglobulin concentration of 16.5% in the final product. Octanorm shows a distribution of immunoglobulin G subclasses closely proportional to native human plasma and comprises a broad spectrum of antibodies against infectious agents. Potential procoagulant activity is not detectable. IgG functionality and physico-chemical integrity have been demonstrated by state-of-the-art-methods.

The virus safety of Octanorm is ensured via a combination of three validated independent methods as part of the manufacturing process. Substantial prion depletion during the manufacturing process has also been demonstrated.

Compared with other commercially available subcutaneous immunoglobulin (SCIG) 20% products, Octanorm 16.5% shows a lower viscosity, which is a valuable feature that allows for a more comfortable infusion experience.

## 1. Introduction

Immunoglobulin concentrates have been successfully used for decades to treat patients with primary or secondary immunodeficiency disorders [1,2]. This treatment has substantially decreased the frequency of life-threatening infections in these patients. Immunoglobulins can be administered via the intravenous, subcutaneous or the intramuscular routes. While immunoglobulins are currently administered as intravenous immunoglobulin (IVIG) products, subcutaneous immunoglobulins (SCIGs) offer several clinical advantages, such as stable and well-balanced serum IgG levels [3,4], high tolerability [5] as well as the possibility of home treatment [6]. Self-administration at home can remarkably improve the patient's quality of life and compliance as it reduces the frequency of hospitalizations and the need for home care. This approach has become even more

convenient and popular with the optimization of application devices such as portable pumps.

Octanorm is a ready-to-use, highly purified and concentrated (16.5%) polyvalent immunoglobulin G solution for subcutaneous antibody replacement therapy in patients with primary and secondary humoral immunodeficiency disorders. The product is manufactured from a pool of human fresh-frozen plasma, where single donations are screened using licensed/approved third generation immuno-assays and nucleic acid testing (NAT) for hepatitis B virus (HBV), hepatitis B surface antigen, hepatitis C virus (HCV), HIV and antibodies to HIV-1/2. Furthermore, only donations that are tested negative for HIV, HBV, HCV and HAV and below the acceptance limit for Parvo B19 by Polymerase Chain Reaction (PCR) in mini-pools are accepted for Octanorm production. The large donor pool ensures that Octanorm contains a broad range of antibodies directed against common bacterial

\* Corresponding author. Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft m.b.H., Oberlaaerstr. 235, 1100, Vienna, Austria.

E-mail address: [nicola.gelbmann@octapharma.com](mailto:nicola.gelbmann@octapharma.com) (N. Gelbmann).

<https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.05.002>

Received 1 February 2019; Received in revised form 15 April 2019; Accepted 2 May 2019

Available online 01 June 2019

1045-1056/ © 2019 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of International Alliance for Biological Standardization. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

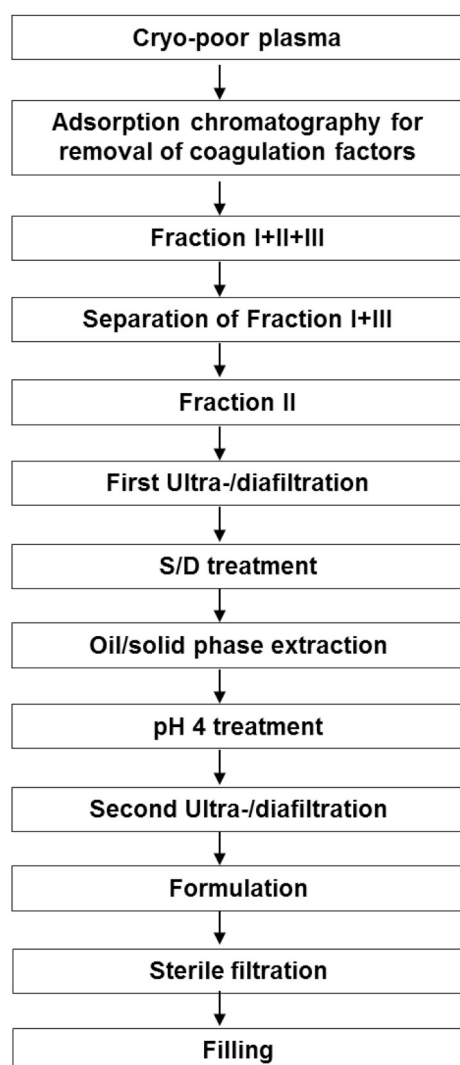


Fig. 1. Manufacturing process of Octanorm/cutaquig®.

and viral pathogens and antigens.

Octanorm was developed based on the manufacturing process of the IVIG octagam®, which includes two dedicated virus reduction steps comprising Solvent/Detergent (S/D) treatment and pH 4 treatment. Another step the cold-ethanol fractionation contributes to the overall pathogen reduction.

In the present study, the biochemical, physico-chemical and functional characteristics of eight consecutive Octanorm batches were assessed. Pathogen safety was validated using downscale models for the dedicated virus and prion inactivation/removal steps.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Manufacturing process

Octanorm is prepared by cold-ethanol fractionation of donated human fresh frozen plasma based on the well-established octagam® 5% and 10% process. This process includes S/D treatment, subsequent removal of residual S/D reagents by oil extraction and C18 chromatography as well as pH 4 treatment (Fig. 1). The entire manufacturing process is carried out at a low pH to maintain the nativity of the IgG molecules. Octanorm production comprises a final concentration step to the target strength of 16.5% at the end of the manufacturing process and adjustment of the excipients maltose and Polysorbate 80 (Fig. 1). After formulation, the product solution is sterile filtered and filled into

10, 20, 30, and 50 mL vials, respectively.

### 2.2. Biochemical investigations

For product characterization, final product samples of eight consecutive Octanorm batches manufactured at production scale were biochemically analyzed.

**IgG-related parameters:** Concentration of total protein was determined using a Biuret method. Protein composition [% IgG] was determined by agarose gel electrophoresis according to European Pharmacopeia (EP) monograph 8.0 [7]. IgG subclass concentrations were quantified using a nephelometric method (Siemens BN Nephelometer Systems; Erlangen, Germany). Molecular size distribution of monomers, dimers, polymers and fragments were determined according to EP 8.0 [7] 0918, general method 2.2.29 and 2.2.46, by size exclusion chromatography (SEC). Hemagglutinins: Anti-A and Anti-B titers (direct method) were tested according to EP 8.0 [7] 2.6.26.

**Accompanying plasma proteins:** IgA, IgM, albumin, transferrin, and fibrinogen were quantified using in-house enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) methods. Proteolytic activity was assessed using the chromogenic substrate CS-05(88) (Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, France). Prekallikrein activator (PKA) and PKA blank were measured according to EP [7] 2.6.15 using the chromogenic substrate S-2302™ (Chromogenix; Instrumentation Laboratory, Bedford, MA, USA).

**Functional parameters:** Fc function was determined according to EP [7] 2.7.9. Binding to cellular Fcγ receptor was determined using fluorescence-activated cell sorting (FACS) (Glycotope GmbH, Berlin, Germany). Opsonophagocytosis capacity was assessed using a neutrophil-based assay investigating the opsonic activity of IgG for the bacterial strain *Streptococcus pneumoniae* (Serotype 6B, DSMZ 11867). The bacterial strain was labeled with FITC and the marked bacteria were opsonized by bacteria specific IgG molecules. The IgG-bacteria-complex interacted with HL60 cells, which were separated by FACS (Glycotope GmbH, Berlin, Germany). The results of both assays were expressed in relation to the Human Immunoglobulin Biological Reference Preparation (BRP) batch 1; supplied by the European Directory for the Quality of Medicines (EDQM), which was set to 100%.

**Physicochemical parameters:** Osmolality was determined according to EP 8.0 [7] 2.2.35. Viscosity was measured with a fallingsphere viscometer (AMVn; Anton Paar GmbH, Graz, Austria). Density was determined with a DMA 4500 M instrument (Anton Paar GmbH, Graz, Austria). Maltose content was quantified by High Performance Anion Exchange Chromatography and Pulsed Electrochemical Detection (HPAEC-PED). Polysorbate 80 was determined by colorimetric measurement of a blue colored complex that formed after reaction of the polyethoxylated compounds of Polysorbate 80 with ammonium cobalt thiocyanate using spectrophotometer at a wavelength of 620 nm.

**Antibody titers:** Hepatitis A titers and hepatitis B surface antigen were determined by chemiluminescence immune assay (CLIA) methods (Access; Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA) and Parvovirus B19 titers by ELISA methods (Mikrogen, Neuried, Germany). Polio and measles titers were measured by in vitro neutralization tests and anti-streptolysin O titers by nephelometric methods (Labor Enders, Stuttgart, Germany). Diphtheria titers were determined by in vivo neutralization (Medical University Vienna, Department für Biomedizinische Forschung, Abteilung Labortierkunde und Genetik, Himberg, Austria). Titers against Tetanus toxin, *Haemophilus influenzae* type b, Varicella Zoster virus, Rubella virus and *Streptococcus pneumoniae* (serotypes 1–5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) were quantified by ELISA methods (Labor Enders, Stuttgart, Germany).

**Residual coagulation factors:** Coagulation factors FII, FVII, and FX were quantified based on the prothrombin time (PT) test. Factors IX, FXI and FXII were assessed using a modified activated partial thromboplastin time (aPTT) method. Activated Factor VII (FVIIa) was

determined using the Staclo<sup>®</sup> VIIa-rTF assay kit (Diagnostica Stago SAS, Asnieres sur Seine, France). Clotting activities were assessed using the ACL System (Werfen, Kirchheim, Germany). Factor IXa activity was determined with the BIOPHEN<sup>®</sup> Factor IXa Kit (Hyphen Biomed, Neuville-sur-Oise, France) and FXIa with the Rox Factor XIa test kit (Rossix, Mölndal, Sweden).

**Thrombin generation assay (TGA):** Thrombin generation in FXI-deficient plasma was measured using the Technothrombin<sup>®</sup> assay (Technoclone GmbH, Vienna, Austria) and internal calibration with FXIa (National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) reference reagent 11/236). The Technothrombin<sup>®</sup> TGA kit is based on monitoring the fluorescence generated by the cleavage of a fluorogenic substrate by thrombin over time upon activation of the coagulation cascade by defined concentrations of tissue factor in the presence of negatively charged phospholipids in plasma. From the changes in fluorescence over time and the calculation of the 1st derivative, the procoagulant activity in the sample was calculated from a calibration curve of FXIa in Hepes/NaCl/BSA-buffer. The response was evaluated as FXIa-like activity. For measurement, all IgG samples were pre-diluted to 5% total protein. Thromboelastography: clotting time in recalcified FXI-deficient plasma (non-activated thromboelastometry; NATEM) was determined using a ROTEG<sup>®</sup> 05 instrument (TEM Innovations GmbH, Munich, Germany).

**Dynamic light scattering (DLS) measurements** were performed using a Malvern Zetasizer Nano-ZS (Malvern Instruments Ltd, Malvern, UK). The results were provided as intensity-based size distribution profile and polydispersity index (PDI) and Z-average (intensity-weighted mean diameter derived from cumulants analysis) [8]. The PDI value is a dimensionless measure describing the broadness of the size distribution, ranging from 0 (theoretical) for a perfectly monodispersed sample to 1 for a sample with a very broad size distribution containing multiple particle sizes. The phenomenon multiple scattering occurs in highly concentrated protein solutions [8,9], and consequently, diffusion coefficient cannot be determined unambiguously from the decay rate of the autocorrelation function. Therefore, the values for the Z-average determined in undiluted samples do not reflect the actual radii for IgG [10]. A further effect, which occurs in highly concentrated solutions and limits independent scattering, is particle interaction [8]. The behavior of highly concentrated protein solutions tending to show self-association due to electrostatic interactions is reversible upon dilution [11]. Therefore, the highly concentrated Octanorm final container samples (165 mg/mL) were diluted 1:5 to run DLS measurements of Octanorm samples without the limitations described above. Triplicate measurements were performed and the results represent the respective arithmetic mean. Samples were measured undiluted (data not shown), as well as in a 1:5 dilution using 154 mM NaCl at measurement position 4.65 mm.

### 2.3. Pathogen safety

To confirm the capacity of the Octanorm manufacturing process to robustly inactivate/remove pathogens, spiking experiments with viruses and prions were conducted. The relevant manufacturing process steps were investigated on a validated laboratory scale. The pathogen safety studies were performed in GLP-certified laboratories. The viruses used represented different families and classes: human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1), Pseudorabies Virus (PRV), Sindbis Virus (SBV), Mouse Encephalomyelitis Virus (MEV) and Porcine Parvovirus (PPV). The hamster-adapted scrapie strain 263K (HAS 263 K) represented transmissible spongiform encephalopathies (TSE).

**Methods for virus titer calculation:** Virus titers were determined using the Tissue Culture Infectious Dose (TCID<sub>50</sub>) assay based on endpoint dilution. The titer was estimated using the Spearman Kaerber Method [12]. In cases where only a few positive cultures were found, the most probable number (MPN) method was used [13–16].

The large volume plating (LVP) assay was used to improve the limit of detection by increasing the tested sample volume. The LVP assay was

performed for process samples, which were expected to contain none or only few infectious viruses. The virus titers for samples where no positive cultures were found was determined according to the Poisson distribution at 95% confidence limits [17]. If positive cultures were found in the LVP assay, the MPN method was used to estimate the virus titer. The calculations of the log<sub>10</sub> reduction factors (LRFs) and 95% confidence intervals were undertaken using the methodology outlined in European regulatory guidelines [18].

**Experimental setup of the virus safety studies:** A) Cold ethanol fractionation. The process intermediate (fraction I + II + III) was re-suspended and cooled to approximately +1.0 °C. After spiking with virus the material was stirred for about 2 h. The pH value was checked and adjusted to approximately pH 4.8. This step was followed by a buffer addition, a pH adjustment and addition of water. Subsequently ethanol was added while the temperature was lowered to −4.0 °C within 4 h. The pH value was checked and adjusted to approximately pH 5.2, followed by a stirring phase. In the next step the precipitated fraction I + III was separated by filtration, followed by a post-wash. Test samples were drawn during the fractionation process to determine the virus reduction factor and to confirm the mode of virus reduction. These samples were investigated by endpoint dilution assay. In addition, the sample of filtrate I + III + W was analyzed by LVP assay. Experiments were carried out with the enveloped viruses HIV-1, PRV and SBV, as well as with the non-enveloped viruses MEV and PPV. Studies were performed in duplicate to show reproducibility.

B) S/D treatment. The process intermediate was cooled to about +6.0 °C. S/D reagents were added in order to reach a final concentration of 0.3% (w/w) tri(n-butyl)phosphate (TNBP) and 1.0% (w/w) Octoxynol-9 (Triton<sup>™</sup> X-100). After spiking with virus the material was incubated under stirring for 4 h and a pH value of approximately pH 5.3. To determine the kinetics of virus inactivation, test samples were collected at pre-defined intervals during the process, and investigated by endpoint dilution assay. In addition, the samples were analyzed by LVP assay. Experiments were carried out with the enveloped viruses HIV-1, PRV and SBV. Studies were performed in duplicate to show reproducibility.

C) pH 4 treatment. The process intermediate was cooled to approximately +8 °C. After pH adjustment to pH 3.90–3.92 the process intermediate was passed through a filter (0.22 µm). The filtrate was adjusted to +37 ± 1 °C and spiked with virus. This starting material was incubated under stirring for 24 h at +37 ± 1 °C and a pH value of pH 3.90–4.00. To determine the kinetics of virus inactivation, test samples were collected at pre-defined intervals during the process, and investigated by endpoint dilution assay. In addition, the samples after 8 or 22 h (MEV) and 24 h were analyzed by LVP assay. Experiments were carried out with the enveloped viruses HIV-1, PRV and SBV, as well as with the non-enveloped virus MEV. Studies were performed in duplicate to show reproducibility.

**Experimental setup of the prion safety studies:** To test for TSE removal, preparations derived from the hamster-adapted scrapie strain 263K (microsomal/cytosolic fraction) were used. This fraction was prepared from crude brain homogenate by differential centrifugation to remove larger aggregates, leaving only the smaller microsomal membrane fragments in the supernatant. This spike preparation was used for the cold ethanol fractionation and for the total process post-ethanol fractionation. Process intermediate was spiked with hamster-adapted scrapie strain 263K (HAS 263K) and the samples collected following cold ethanol fractionation or the total process post-ethanol fractionation were assessed for PrP<sup>Sc</sup> levels using Western blot analysis [19]. Studies were performed in duplicate to show reproducibility.

### 2.4. Stability assessment

The stability study for Octanorm was performed according to the current guidelines of the International Conference on Harmonisation of stability testing [20,21]. For evaluation of long term stability, six

Octanorm final container batches were stored at +5 °C ± 3 °C as well as at +25 ± 2 °C with 60% ± 5% relative humidity for 24 months (each inverted in the dark).

The stability parameters, tested at each time point (0, 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months), included the following: molecular size distribution (polymers, monomers and dimers, fragments), anti-hepatitis A virus antibody, anti-hepatitis B virus antibody, Diphtheria antitoxin, and Parvovirus B19 antibodies. Mean values and standard deviations (SD) were calculated.

2.5. Injectability

Injectability was tested using Material Testing Machine zwickiLine 1 kN (Zwick Roell GmbH & Co.KG, Germany) equipped with 500 N load cell in compression mode. Octanorm and two marketed 20% SCIG products equilibrated to laboratory temperature were tested in combination with commonly used subcutaneous syringe/needles (10 mL Omnifix® luer lock syringe (B. Braun, Germany) and 25G and, 23G x 3/4” Butterfly winged infusion sets (Hospira, USA)). Glide force (mean force required to sustain the movement of the syringe plunger) was recorded at the crosshead speeds of 10 mm/min and 7.5 mm/min (corresponding to 2 mL/min and 1.5 mL/min injection speeds). All measurements (Setting 1: 25 G, 2 mL/min; Setting 2: 25 G, 1.5 mL/min and Setting 3: 23 G, 2 mL/min) were conducted in triplicate, and the results are presented as mean values ± standard deviations.

3. Results

3.1. Biochemical data

Results of the biochemical characterization, physicochemical and functional parameters, antibody titers and procoagulant activity from eight consecutive Octanorm batches are summarized in Tables 1–5. The results of all parameters are presented as mean values ± standard deviations.

Table 1  
Product characteristics of Octanorm (n = 8 batches).

| Parameter                                          | Units     | Mean ± SD     |
|----------------------------------------------------|-----------|---------------|
| Total protein                                      | mg/mL     | 163.0 ± 5.1   |
| Protein composition [% IgG]                        | %         | 98.0 ± 0.9    |
| <b>IgG molecular size distribution<sup>a</sup></b> |           |               |
| Monomer + dimer                                    | %         | 99.5 ± 0.4    |
| Polymer                                            | %         | ≤1            |
| Fragments                                          | %         | < 0.5         |
| <b>IgG subclass distribution<sup>b</sup></b>       |           |               |
| IgG1                                               | %         | 70.6 ± 0.8    |
| IgG2                                               | %         | 25.1 ± 0.8    |
| IgG3                                               | %         | 2.8 ± 0.2     |
| IgG4                                               | %         | 1.6 ± 0.1     |
| <b>Accompanying plasma proteins</b>                |           |               |
| Anti-A-hemagglutinin                               | Titer     | 4 to 8        |
| Anti-B-hemagglutinin                               | Titer     | 2 to 4        |
| IgA                                                | mg/mL     | 0.17 ± 0.04   |
| IgM                                                | mg/mL     | 0.005 ± 0.003 |
| PKA                                                | IU/mL     | < 2           |
| PKA blank                                          | IU/mL     | < 2           |
| Proteolytic activity                               | U/L       | < 3           |
| Albumin                                            | mg/mL     | 1.17 ± 0.69   |
| Transferrin                                        | mg/mL     | 0.28 ± 0.03   |
| Fibrinogen                                         | µg/mL     | < 0.02 to 1.2 |
| <b>Physicochemical parameters</b>                  |           |               |
| pH                                                 |           | 5.3 ± 0.04    |
| Osmolality                                         | mOsmol/kg | 332.0 ± 15.2  |
| Maltose                                            | mg/mL     | 77.0 ± 2.4    |
| Polysorbate                                        | µg/mL     | 31.0 ± 3.7    |
| Relative density (20 °C)                           | g/mL      | 1.072 ± 0.002 |

PKA prekallikrein activator.

<sup>a</sup> Expressed as a percentage of the total chromatogram area.

<sup>b</sup> Expressed as a percentage of total IgG.

Table 2  
Viscosity of Octanorm in comparison to 20% SCIG products.

| Parameter                            | Immunoglobulin product | Mean ± SD  |
|--------------------------------------|------------------------|------------|
| Viscosity (20 °C/40° angle), [mPa·s] | Octanorm 16.5% (n = 6) | 11.6 ± 0.6 |
|                                      | 20% SCIG A (n = 3)     | 15.5 ± 0.9 |
|                                      | 20% SCIG B (n = 1)     | 16.0       |

SCIG immunoglobulin product for subcutaneous administration.

Table 3  
Functional characteristics of Octanorm (n = 8 batches).

| Parameter            | Units             | Mean ± SD    |
|----------------------|-------------------|--------------|
| Fc function          | %                 | 97.0 ± 5.8   |
| Fcγ receptor binding | % relative to BRP | 123.0 ± 8.5* |
| Opsonophagocytosis   | % relative to BRP | 123.0 ± 5.3* |

\* 7 batches tested.

BRP Human immune globulin biological reference preparation Y0001512 batch 1.

Table 4  
Antibody titers for pathogens of Octanorm (n = 8 batches).

| Antibody specificity                 | Units              | Mean ± SD     |
|--------------------------------------|--------------------|---------------|
| Hepatitis A virus                    | IU/mL              | 26.7 ± 6.6    |
| Hepatitis B virus surface antigen    | IU/mg of IgG       | 70.9 ± 17.2   |
| Parvovirus B19                       | IU/mL              | 547 ± 35.1    |
| Poliovirus                           | relative to NIH176 | 1.1 ± 0.6     |
| Measles virus                        | relative to NIH176 | 0.8 ± 0.2     |
| Diphtheria toxin                     | U/mL               | 16.5 ± 4.8    |
| <i>Haemophilus influenzae</i> type b | µg/mL              | 42.2 ± 13.2   |
| Rubella virus                        | IU/mL              | 694 ± 131     |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>      | µg/mL              | 953 ± 351     |
| Streptolysin O                       | IU/mL              | 2913 ± 321    |
| Tetanus toxin                        | IU/mL              | 48.5 ± 14.5   |
| Varicella zoster virus               | mIU/mL             | 19,100 ± 8955 |

Table 5  
Coagulation parameters of Octanorm (n = 8 batches).

| Parameter               | Units  | Value   |
|-------------------------|--------|---------|
| TGA: FXIa-like activity | mIU/mL | < 1     |
| NATEM: clotting time    | s      | > 1500  |
| FII                     | IU/mL  | < 0.016 |
| FVII                    | IU/mL  | < 0.016 |
| FVIIa                   | mIU/mL | < 9.1   |
| FIX                     | IU/mL  | < 0.016 |
| FIXa                    | mIU/mL | < 1.73  |
| FX                      | IU/mL  | < 0.016 |
| FXI                     | IU/mL  | < 0.015 |
| FXIa                    | mIU/mL | < 1     |
| FXII                    | U/mL   | < 0.015 |

TGA thrombin generation assay.

NATEM non-activated thromboelastometry.

In terms of physicochemical parameters, Octanorm showed a pH of 5.3 and an osmolality of 332 mOsmol/kg (Table 1). Octanorm revealed IgG monomer and dimer contents of 99.5% on average, as measured by size exclusion chromatography and a corresponding polymer and aggregate concentration of ≤1% aggregates. Fragments were not detectable. In Fig. 2 a SEC chromatogram showing the molecular size distribution of the IgG molecules of an Octanorm final container batch is displayed. The product contained 0.17 mg/mL of IgA and even lower amounts of IgM, thereby reflecting the low presence of accompanying plasma proteins (Table 1). Hemagglutinins were present at low titers: anti-A ranged from 4 to 8, and anti-B from 2 to 4. All IgG subclasses are present in Octanorm at the following percentages: IgG1 (71%), IgG2 (25%), IgG3 (2.8%) and IgG4 (1.6%), on average (Table 1), which is

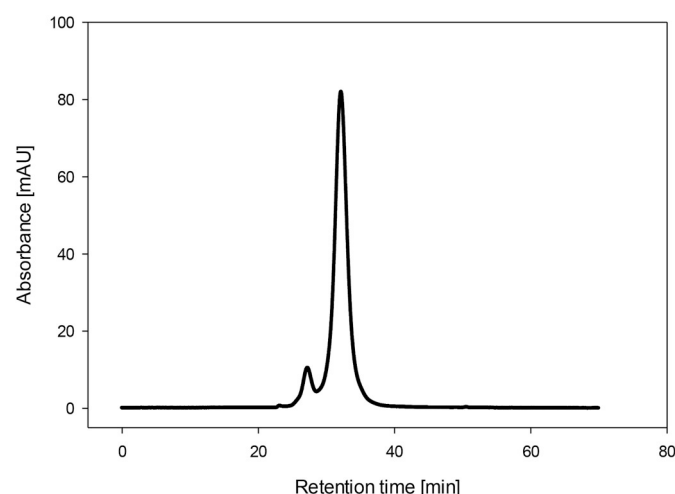


Fig. 2. SEC chromatogram of an Octanorm final container batch.

closely proportional to the subclass distribution typical for human plasma [22]. Relative to subcutaneous immunoglobulin (SCIG) 20% products, Octanorm 16.5% shows a low viscosity of 11.6 mPa\*s at 20 °C (Table 2).

The manufacturing process of Octanorm provides an IgG concentrate with fully intact Fc portion of 97% on average in the final product (Table 3). Fcγ receptor-mediated binding and opsonophagocytosis both determined by cell-based flow cytometric assays demonstrated the integrity of the Fc and the Fab parts of the IgG molecules in Octanorm (relative to that of the BRP standard) (Table 3).

Octanorm contains a broad spectrum of IgG antibodies against bacterial and viral pathogens that are capable of opsonization and neutralization of microbes and toxins, which is required for successful replacement therapies in immune-deficient patients. Octanorm batches showed comparable results for the following specific antibody titers: Hepatitis A, Hepatitis B surface antigen, Parvo B19, Measles, Diphtheria, Polio as well as the presence of additional antibody titers: Streptolysin, Tetanus toxin, *Haemophilus influenzae* type b, *Varicella zoster*, *Rubella*, and *Streptococcus pneumoniae* providing an extended view on the antibody panel present (Table 4).

The upstream manufacture of Octanorm includes an adsorption step for the removal of coagulation factor XI/XIIa (Fig. 1). Accordingly, in all Octanorm final container samples, FXIIa-like activity, as determined by the TGA system, was < 1 mIU/mL (Table 5). Measurement of clotting potential using NATEM in FXI-deficient plasma showed that no clotting activity was detected within 1500 s (Table 5). Proteolytic activity (Table 1), PKA/PKA blank (Table 1), as well as all measured coagulation factor activities, were found below the limits of quantification (Table 5), indicating a robust removal of procoagulant activities during the Octanorm production process.

DLS is a non-invasive technique for measuring the size distribution of particles and molecules either in suspension or in solution. For Octanorm a Z-average range from 6.77 to 7.09 r.nm and a PDI between 0.070 and 0.129 were detected in samples diluted 1:5 with 0.9% NaCl. Low PDI values and symmetric unimodal size distribution of the DLS pattern confirmed a very reproducible Octanorm manufacturing process, resulting in consistent molecular size distributions of the IgG molecules (Fig. 3).

### 3.2. Pathogen safety

Following the requirements of the “guidelines on plasma-derived medicinal products” [23–25], the production process of Octanorm comprises orthogonal and effective steps for the inactivation/removal

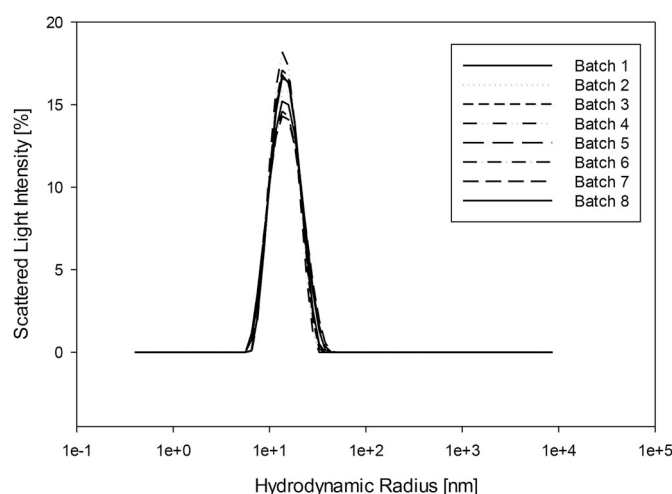


Fig. 3. Dynamic light scattering of Octanorm (overlay of eight batches); samples diluted 1:5 in 0.9% sodium chloride. Triplicate measurements of each Octanorm batch were performed and the results represent the respective arithmetic mean.

of pathogens. Corresponding log reduction factors and global reduction factors are summarized in Table 6.

The virus safety study portfolio included standard process and robustness conditions of the Octanorm cold ethanol fractionation process step (precipitation and separation of Fraction I + III), solvent detergent (S/D) treatment and pH 4 treatment (Table 6). Prior to these virus safety studies, cytotoxicity/interference studies were completed to ensure the integrity of the test systems. For precipitation and separation of fraction I + III, all virus safety studies showed reduction factors below the limit of detection (LOD) under standard conditions when using the TCID<sub>50</sub> assay or large volume plating (LVP) (Table 6). Robustness of the cold ethanol precipitation was thoroughly confirmed. The S/D treatment demonstrated its efficacy to inactivate lipid enveloped viruses rapidly and irreversibly under standard treatment conditions (Table 6). The robustness of this inactivation step was shown for all tested viruses.

Furthermore, the pH 4 treatment confirmed efficient inactivation of enveloped viruses and the non-enveloped virus MEV (Table 6). While no significant inactivation of PPV was found upon pH 4 treatment, it has to be considered that this model virus is known to be extremely resistant to physicochemical conditions. The human B19V has been reported by another working group to be sensitive to pH 4 treatment [26]. Therefore, efficient inactivation of B19V was observed in an IgG concentrate solution at a temperature of +37 °C, which is comparable to the conditions used in the respective step of Octanorm production.

In conclusion, the validated very high and robust removal capacity of PPV by cold ethanol fraction, the known sensitivity of B19V to low pH exposure and the specified anti-B19V titers ensure a high safety margin regarding a potential parvovirus contamination.

Prion safety was demonstrated for the cold ethanol fractionation and the downstream manufacturing process after ethanol precipitation as a whole. Both investigations demonstrated a removal to below the limit of detection (Table 6).

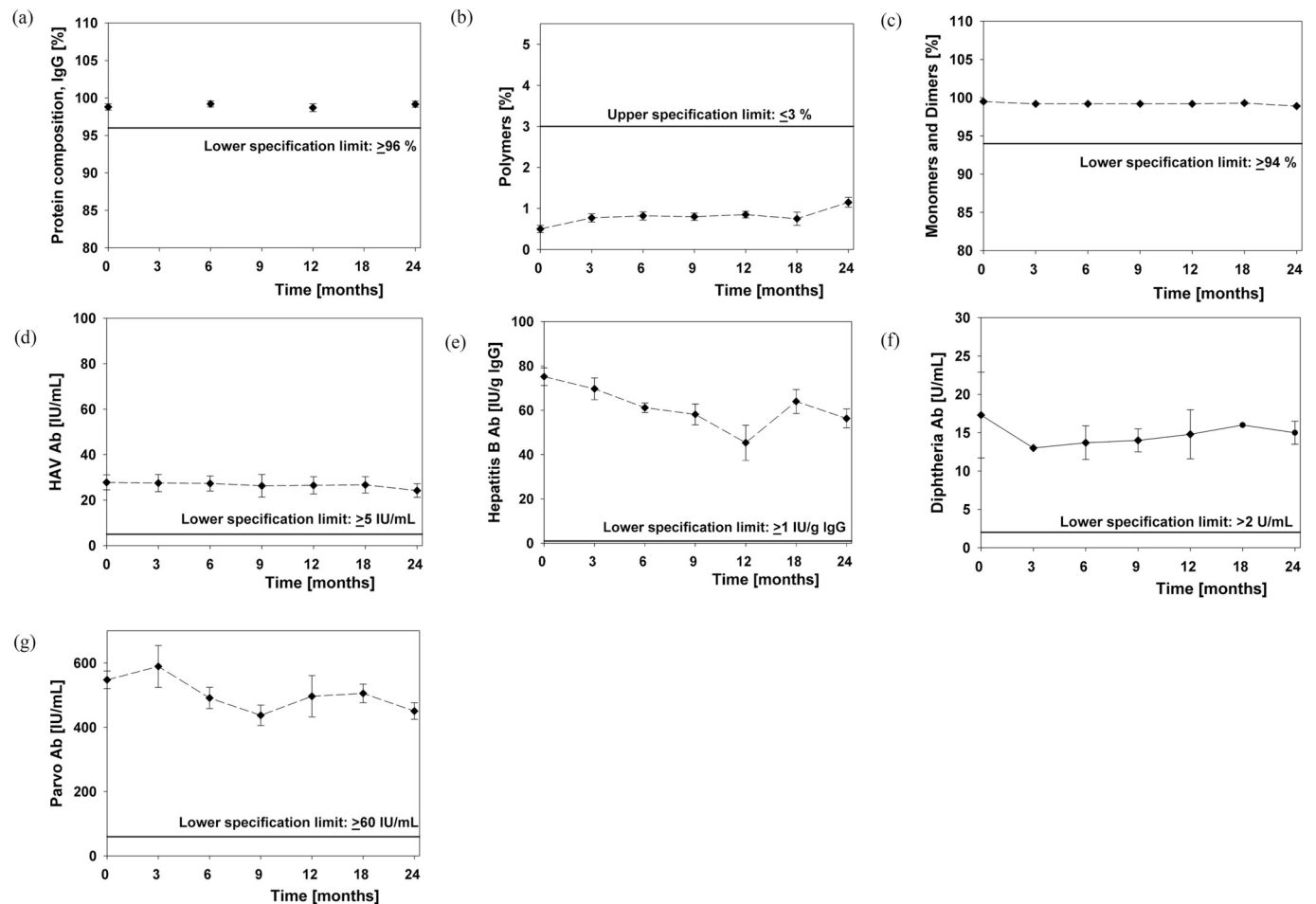
### 3.3. Stability data

Stability was tested according to ICH guidelines. Assessment of long-term stability revealed that Octanorm was stable during storage at +5 °C for at least 24 months. As demonstrated in Fig. 4a, no statistically relevant decrease in IgG content was observed. The polymer content only minimally increased (Fig. 4b), and accordingly, monomer and dimer concentrations remained constant at > 98% within this period of time (Fig. 4c). Antibody levels of antibodies against hepatitis A virus

**Table 6**  
In vitro reduction factor during Octanorm liquid manufacturing.

| Production step         |  | In vitro reduction factor [log <sub>10</sub> ] |         |         |                       |        |                                                  |
|-------------------------|--|------------------------------------------------|---------|---------|-----------------------|--------|--------------------------------------------------|
|                         |  | Enveloped viruses                              |         |         | Non-enveloped viruses |        | Prions                                           |
|                         |  | Pathogen                                       | HIV     | HBV     | HCV                   | HAV    | B19V                                             |
| Model Pathogen          |  | HIV-1                                          | PRV     | SBV     | MEV                   | PPV    | HAS 263 K                                        |
| Ethanol fractionation   |  | ≥ 4.81                                         | ≥ 6.28  | ≥ 7.13  | ≥ 7.13                | ≥ 6.53 | ≥ 3.16                                           |
| S/D treatment           |  | ≥ 4.93                                         | 5.23    | ≥ 6.77  | n.a.                  | n.a.   | ≥ 3.0 (Total process post-ethanol fractionation) |
| pH 4 treatment          |  | ≥ 4.33                                         | ≥ 6.71  | 6.71    | 5.07                  | < 1*   | n.d.                                             |
| Global reduction factor |  | ≥ 14.07                                        | ≥ 18.22 | ≥ 20.61 | ≥ 12.20               | ≥ 6.53 | ≥ 6.16                                           |

n.a. not applicable.  
n.d. not done.  
B19V Human Parvovirus B19.  
HAV Hepatitis A virus.  
HBV Hepatitis B virus.  
HCV Hepatitis C virus.  
HIV-1 Human immunodeficiency virus – type 1.  
MEV Mouse encephalomyelitis virus.  
PPV Porcine Parvovirus.  
PrP<sup>Sc</sup> Protease resistant prion protein.  
PRV Pseudorabies virus.  
SBV Sindbis virus.  
\*not calculated for global reduction factor.



**Fig. 4.** Graphical representation of selected stability indicating parameters of six Octanorm batches stored over 24 months at +5 °C ± 3 °C. a) Protein composition [IgG%], b) polymers [%], c) monomers and dimers [%], d) anti-hepatitis A antibodies [IU/mL], e) anti-hepatitis B antibodies [IU/g IgG], f) Diphtheria antitoxin [U/mL], and g) Parvovirus B19 antibodies [IU/mL]. Mean values and standard deviations (SD) were calculated. \*percent of total chromatography area.

**Table 7**  
Injectability test results.

| Sample     | Viscosity (mPa·s)<br>20 °C | Mean Glide Force (N) |                  |                |
|------------|----------------------------|----------------------|------------------|----------------|
|            |                            | Setting 1            | Setting 2        | Setting 3      |
|            |                            | (25G 2 mL/min)       | (25G 1.5 mL/min) | (23G 2 mL/min) |
| Octanorm   | 11.3                       | 11.1 ± 0.6           | 10.0 ± 1.4       | 6.6 ± 0.8      |
| 20% SCIG 1 | 15.2                       | 13.4 ± 0.6           | 11.8 ± 0.4       | 7.7 ± 0.6      |
| 20% SCIG 2 | 16.1                       | 14.9 ± 1.1           | 13.0 ± 0.0       | 8.2 ± 0.6      |

(Fig. 4d), hepatitis B virus (Fig. 4e), Diphtheria antitoxin (Fig. 4f), and Parvovirus B19 (Fig. 4g) remained above the respective specification limits throughout 24 months.

At +25 °C, Octanorm remained within the predefined specifications – as defined by EP, US Pharmacopeia (USP), and internal limits – throughout a storage period of six months (data not shown).

### 3.4. Injectability

Injectability (i.e., force required for injection) is a major performance parameter of parenteral products and affects the ease of administration by patients or health care professionals. As patients have to take care for multiple steps in the application, the ease of infusion is important.

Glide force results showed that for Octanorm infusion, up to 11 N force is needed using either 23G or 25G needles at given infusion rates (Table 7). For comparison, marketed 20% SCIG products were investigated in the same settings (Table 7). Considering that the flow of Newtonian liquids through a needle is characterized by the Poiseuille law [27], the final force is dependent on needle diameter, injection rate and drug product viscosity. In all three investigated settings, the use of Octanorm was associated with less injection force than the 20% SCIG products, with differences up to 21% (SCIG 1) and 34% (SCIG 2). With tissue back-pressure involved, which is known to be linearly dependent on product viscosity [28], the difference would be most likely even more discernible. These data indicate an easier administration of Octanorm relative to SCIG products with higher concentrations. Such a difference can be particularly relevant for elderly patients or those suffering from hand dexterity symptoms [29].

## 4. Discussion

The demand for purified plasma-derived IgG products for the treatment of a number of diseases, including immune-deficiencies, neurological diseases and autoimmune conditions, is increasing. Currently, intravenous immunoglobulin (IVIG), manufactured from pooled human plasma, is the most widely used plasma component in the world [30]. As an alternative to IVIG, SCIG, showing similar efficacy and safety, is increasingly used as replacement therapy in patients with PID [6,31]. In the situation of poor venous access, systemic adverse reactions and the need for frequent hospital visits, SCIGs offer an alternative way of administration. No severe adverse effects of subcutaneous IgGs have been reported and the medication can be self-administered at home, which is associated with a better health-related quality of life for patients [6,32]. The development of highly concentrated IgG products, improved delivery devices, and alternate methods of delivery will further increase the use of SCIG for the treatment of PID with antibody deficiency [33]. In 1991, Gardulf et al. reported the use of infusion pumps to administer SCIG as a rapid infusion [34].

The aim of this work was to develop a ready-to-use, highly purified, concentrated, safe and stable liquid preparation of polyvalent human IgG for subcutaneous administration.

Octanorm (Immunoglobulin (human) subcutaneous, 16.5%) is a sterile liquid preparation of highly purified immunoglobulin G (IgG). The IgG is purified using a combination of cold ethanol fractionation, ultrafiltration and chromatography. The manufacture of Octanorm is based on the production process of octagam®. The tolerability and safety of this IVIG product has been summarized in a recent publication [35].

Precautions against viral transmission include the following: selection of plasma donors, screening of donations and plasma pool, and quality control measurements of the final product.

Effective viral reduction obtained via a combination of cold ethanol fractionation, S/D treatment and pH 4 treatment during the Octanorm production process was validated according to current international guidelines. An effective reduction in prions was demonstrated for the cold ethanol fractionation and the downstream manufacturing process after ethanol precipitation as a whole. Furthermore, the efficacy of S/D treatment within the octagam®/Octanorm (cutaqui®) production process has previously been shown also against novel viruses, such as ZIKA virus, which has been inactivated to below the limit of detection [36].

Octanorm was developed as an IgG product providing osmolality and viscosity suitable for safe and tolerable use in patients. Injectability data indicated an easier administration of Octanorm and such a difference can be especially relevant in rapid push administration for adolescents or elderly patients who frequently suffering from hand dexterity symptoms.

Maltose was defined as excipient for Octanorm at a target concentration of 7.4% to achieve osmolality and assure IgG stability. The pH value of an immunoglobulin concentrate is an important parameter because it influences - dependent on the stabilizer or excipient(s) added - the tolerability, performance and stability of the product, in particular the content of IgG monomers/dimers/polymers in the released product and during shelf-life. For Octanorm, a mean pH value of 5.3 was determined in this study.

Octanorm is characterized by a low and comparable content of polymers, a low level of accompanying plasma protein and a low isoagglutinin titer. The limit for antibodies against blood cell antigens that can cause hemolytic transfusion reactions, is defined in the EP as a titer of 1:64. Octanorm final container batches revealed an anti-A-hemagglutinin titer of not higher than 1:8 and an anti-B-hemagglutinin titer of not higher than 1:4. The Octanorm manufacturing process is based on cold-ethanol fractionation of frozen plasma. The isoagglutinin depletion during Cohn-like purification processes (up to a five-titer step reduction) was confirmed in recent publications [37,38].

Furthermore, Octanorm showed excellent physico-chemical characteristics as demonstrated by molecular size distribution and dynamic light scattering.

Measurement of Fc function is used to ensure that the biological activity of the Fc portion of the IgG molecule is not damaged during the manufacturing process. The result of the Rubella antigen-based test showed a high level of Fc function for Octanorm (97% on average), which exceeded the requirements of the Ph. Eur. to reach more than 60% of the potency of the reference standard.

Beyond Fc-function, opsonophagocytosis of pathogens is an important part of host defence mediated by the immune system (including IgG). The corresponding assay requires functional integrity of both the antigen-binding site for the bacteria and the Fc portion enabling binding to the phagocytosing cell. This complex interaction ensures phagocytosis and inactivation of the intruder, thereby contributing to the prevention of infection and its consequences. Compared with the BRP standard, Octanorm revealed efficient opsonophagocytosis. Additionally, in a cell-based Fc binding assay, Octanorm showed effective binding to cellular Fc-receptors, which comprises an important part of immune defence and regulation.

The polyclonality of immunoglobulin concentrates provides a variety of antibody specificities, including important titers against pathogens. A prerequisite for binding to the specific antigen is structural integrity. In Octanorm, antibodies against pathogens or compounds/toxins thereof were shown to be present in expected and clinically relevant titers or concentrations in accordance with the guidelines.

As demonstrated by the assessment of biochemical, functional, physicochemical and safety related parameters, the intended shelf life of Octanorm is 24 months, stored at +2 °C to +8 °C and protected from light; it can also be stored at room temperature for up to six months within its total shelf-life.

In conclusion, the set target product profile was met, providing Octanorm as a SCIG of high purity, nativity, functional integrity and stability. Octanorm was demonstrated to be safe, tolerable and efficacious in pharmacology/toxicology studies as well as in a subsequent clinical phase III study performed in 18 centers in North America and Europe [39].

## Acknowledgements

The authors would like to thank Manfred Karlovits and Roman Gruber for excellent technical assistance.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.05.002>.

## References

- [1] Albin S, Cunningham-Rundles C. An update on the use of immunoglobulin for the treatment of immunodeficiency disorders. *Immunotherapy* 2014;6(10):1113–26.
- [2] Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol* 2015 Feb;179(2):146–60.
- [3] Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011 Dec;11(6):532–8.
- [4] Bezrodnik L, Gómez Raccio A, Belardinelli G, Regairaz L, Díaz Ballve D, Seminario G, et al. Comparative study of subcutaneous versus intravenous IgG replacement therapy in pediatric patients with primary immunodeficiency diseases: a multicenter study in Argentina. *J Clin Immunol* 2013 Oct;33(7):1216–22.
- [5] Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkawy M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *J Clin Immunol* 2011 Jun;31(3):323–31.
- [6] Haddad É, Barnes D, Kafal A. Home therapy with subcutaneous immunoglobulins for patients with primary immunodeficiency diseases. *Transfus Apher Sci* 2012 Jun;46(3):315–21.
- [7] EDQM. *Eur Pharmacopeia* 8.02013.
- [8] Finsy R. Particle sizing by quasi-elastic light scattering. *Adv Colloid Interface Sci* 1994;52:94–143.
- [9] Dhont J, De Kruij JC, Vrij A. Light scattering in colloidal dispersions: effects of multiple scattering. *J Colloid Interface Sci* 1985;105:539–51.
- [10] Jøssang T, Feder J, Rosenqvist E. Photon correlation spectroscopy of human IgG. *J Protein Chem* 1988 Apr;7(2):165–71.
- [11] Shire SJ, Shahrokh Z, Liu J. Challenges in the development of high protein concentration formulations. *J Pharm Sci* 2004 Jun;93(6):1390–402.
- [12] Biometrie Cavalli-Sforza L. *Grundzüge biologisch-medizinischer statistik*. fourth ed. ed Stuttgart: Gustav Fischer; 1974.
- [13] Blodgett R. Administration USFaD, editor. *Bacteriological Analytical Manual*. Appendix 2: most probable number from serial dilutions. 2010.
- [14] Cochran WG. Estimation of bacterial densities by means of the "most probable number". *Biometrics* 1950;6:105–16.
- [15] Myers LE, McQuay LJ, Hollinger FB. Dilution assay statistics. *J Clin Microbiol* 1994;32:732–9.
- [16] Brownie C, Statt J, Bauman P, Buczynski G, Skjolaas K, Lee D, et al. Estimating viral titers in solutions with low viral loads. *Biologicals : J Int Assoc Buddh Stud* 2011;39:224–30.
- [17] Bundesgesundheitsamt Paul-Ehrlich-Institut. Bekanntmachung über die Zulassung von Arzneimitteln: anforderungen an Validierungsstudien zum Nachweis der Virussicherheit von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Plasma. Bundesgesundheitsamt; 1994.
- [18] European Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Human Medicines Evaluation Unit: note for guidance on virus validation studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. London, UK: European Medicines Agency; 1996. p. 14. CPMP/BWP/268/95.
- [19] Lee DC, Stenland CJ, Hartwell RC, Ford EK, Cai K, Miller JL, et al. Monitoring plasma processing steps with a sensitive Western blot assay for the detection of the prion protein. *J Virol Methods* 2000;84:77–89.
- [20] ICH. ICH. Harmonised Tripartite Guideline: quality of biotechnological products: stability testing of biotechnological/biological products Q5C. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 1995.
- [21] ICH. ICH. Harmonised Tripartite Guideline: stability testing of new drug substances and products Q1A (R2). International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. 2003.
- [22] Aucouturier P, Mounir S, Preud'homme JL. Distribution of IgG subclass levels in normal adult sera as determined by a competitive enzyme immunoassay using monoclonal antibodies. *Diagn Immunol* 1985;3(4):191–6.
- [23] CPMP/BWP/268/95. COMMITTEE FOR MEDICAL PRODUCTS: note for Guidance on virus validation and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. 1995.
- [24] EMA/CHMP/BWP/706271/2010. European Medicines agency: guideline on plasma-derived medicinal products. 2010.
- [25] CPMP/BWP/CPMP/5136/03. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. Guideline on the investigation of manufacturing processes for plasma-derived medicinal products with regard to vcid risk. 2003.
- [26] Boschetti N, Niederhauser I, Kempf C, Stühler A, Löwer J, Blümel J. Different susceptibility of B19 virus and mice minute virus to low pH treatment. *Transfusion* 2004;44:1079–86.
- [27] Burckbuchler V, Mekhloufi G, Giteau AP, Grossiord JL, Huille S, Agnely F. Rheological and syringeability properties of highly concentrated human polyclonal immunoglobulin solutions. *Eur J Pharm Biopharm* 2010;76:351–6.
- [28] Allmendinger A, Mueller R, Schwarb E, Chipperfield M, Huwyler J, Mahler HC, et al. Measuring tissue back-Pressure – in vivo injection forces during subcutaneous injection. *Pharm Res* 2015;32:2229–40.
- [29] Verdun di Cantogno E, Russell S, Snow T. Understanding and meeting injection device needs in multiple sclerosis: a survey of patient attitudes and practices. *Patient Prefer Adherence* 2011 Mar;28(5):173–80.
- [30] Buchacher A, Kaar W. Intravenous immunoglobulin G from human plasma – purification concepts and important quality criteria. In: Bertolini J, Gross N, Curling J, editors. *Production of plasma proteins for pharmaceutical use*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc; 2013. p. 185–206.
- [31] Berger M, Rojavin M, Kiessling P, Zenker O. Pharmacokinetics of subcutaneous immunoglobulin and their use in dosing of replacement therapy in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 2011 May;139(2):133–41.
- [32] García JM, Español T, Gurbindo MD, Casas CC. Update on the treatment of primary immunodeficiencies. *Allergol Immunopathol* 2007 Sep-Oct;35(5):184–92. submitted for publication.
- [33] Kobrynski L. Subcutaneous immunoglobulin therapy: a new option for patients with primary immunodeficiency diseases. *Biologicals* 2012;6:277–87.
- [34] Gardulf A, Hammarström L, Smith CI. Home treatment of hypogammaglobulinemia with subcutaneous gamma globulin by rapid infusion. *Lancet* 1991 Jul 20;338(8760):162–6.
- [35] Frenzel W, Wiestek S, Svae T, Debes A, Svore D10. Tolerability and safety of Octagam® (IVIG): a post-authorization safety analysis of four non-inventational phase IV trials vol. 54. 2016. p. 847–55.
- [36] Kühnel D, Müller S, Pichotta A, Radomski KU, Volk A, Schmidt T. Inactivation of Zika virus by solvent/detergent treatment of human plasma and other plasma-derived products and pasteurization of human serum albumin. *Transfusion* 2007;57:802–10.
- [37] Salvatore A, Esin S, Batoni G, Ascione E, Farina C, Nardini C. Anti-A and anti-B hemagglutinin depletion during Chon purification process of 5% immunoglobulin. *Transfusion* 2015 July;55:110–6.
- [38] Romberg V, Hoeffler L, El Menyawi I. Transfusion. Effects of the manufacturing process on the anti-A isoagglutinin titer in intravenous immunoglobulin products vol. 55. 2015. p. 105–9.
- [39] Kobayashi RH, Gupta S, Melamed I, Mandujano JF, Kobayashi AL, Ritchie B, et al. Clinical efficacy, safety and tolerability of a new subcutaneous human immunoglobulin 16.5% (Octanorm [cutaqui®]) in the treatment of patients with primary immune deficiencies. *Front Immunol* 2019;10:40.



# Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of a New Subcutaneous Immunoglobulin 16.5% (Octanorm [Cutaquig®]) in the Treatment of Patients With Primary Immunodeficiencies

Roger H. Kobayashi<sup>1\*</sup>, Sudhir Gupta<sup>2</sup>, Isaac Melamed<sup>3</sup>, J. Fernando Mandujano<sup>4</sup>, Ai Lan Kobayashi<sup>5</sup>, Bruce Ritchie<sup>6</sup>, Bob Geng<sup>7</sup>, Thomas Prescott Atkinson<sup>8</sup>, Syed Rehman<sup>9</sup>, Eva Turpel-Kantor<sup>10</sup> and Jiří Litzman<sup>11</sup>

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Megan Anne Cooper,  
Washington University in St. Louis,  
United States

### Reviewed by:

Ricardo U. Sorensen,  
LSU Health Sciences Center New  
Orleans, United States  
Mark Ballow,  
University of South Florida,  
United States

### \*Correspondence:

Roger H. Kobayashi  
rhk.immunology@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Primary Immunodeficiencies,  
a section of the journal  
Frontiers in Immunology

**Received:** 18 October 2018

**Accepted:** 09 January 2019

**Published:** 04 February 2019

### Citation:

Kobayashi RH, Gupta S, Melamed I, Mandujano JF, Kobayashi AL, Ritchie B, Geng B, Atkinson TP, Rehman S, Turpel-Kantor E and Litzman J (2019) Clinical Efficacy, Safety and Tolerability of a New Subcutaneous Immunoglobulin 16.5% (Octanorm [Cutaquig®]) in the Treatment of Patients With Primary Immunodeficiencies. *Front. Immunol.* 10:40. doi: 10.3389/fimmu.2019.00040

<sup>1</sup> UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA, United States, <sup>2</sup> Division of Basic and Clinical Immunology, University of California, Irvine, Irvine, CA, United States, <sup>3</sup> IMMUNOe Research Center, Centennial, CO, United States, <sup>4</sup> Pediatric Pulmonary Associates of North Texas, Frisco, TX, United States, <sup>5</sup> Midlands Pediatrics, Papillion, NE, United States, <sup>6</sup> Division of Hematology, Department of Medicine, University of Alberta Hospital, Edmonton, AB, Canada, <sup>7</sup> Divisions of Adult and Pediatric Allergy and Immunology, University of California, San Diego, La Jolla, CA, United States, <sup>8</sup> Department of Pediatric Allergy, Asthma and Immunology, University of Alabama, Birmingham, AL, United States, <sup>9</sup> Allergy and Asthma Center Inc., Toledo, OH, United States, <sup>10</sup> Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H., Vienna, Austria, <sup>11</sup> Department of Clinical Immunology and Allergology, St Anne's University Hospital in Brno, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czechia

**Introduction:** Subcutaneously administered immunoglobulin (SCIG) is increasingly used to treat patients with primary immunodeficiencies (PIDs). Octanorm (marketed as cutaquig® in USA and Canada) is a new 16.5% solution of human SCIG, manufactured by a process based on that of the intravenous preparation (IVIG) octagam®.

**Objectives:** To investigate the efficacy, safety and tolerability of octanorm in a prospective, open-label, single-arm phase 3 study involving adult and pediatric patients with PIDs (NCT01888484; clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01888484).

**Methods:** Patients who were previously treated with IVIG received a total of 64 weekly SCIG infusions, including 12 weekly infusions during the wash-in/wash-out period, followed by 52 weekly infusions during the evaluation period.

**Results:** A total of 61 patients aged 2–73 years received 3,497 infusions of octanorm. The mean dose per patient was 0.175 g/kg/infusion. The mean calculated dose conversion factor from the patients' previous IVIG dose for octanorm was 1.37. No serious bacterial infections developed during the study. The rate of other infections per person-year during the primary observation period was 3.43 (upper 95% CI 4.57). All but one non-bacterial infection were mild or moderate in intensity. IgG trough levels were constant during the course of the study. Eleven patients (18.0%) experienced 14 mild or moderate systemic adverse events (AEs) related to octanorm. The rate of related AEs per infusion was 0.004. In 76.7% of infusions, no infusion site reactions were observed and

only two (0.3%) reactions were deemed severe. The incidence of site reactions decreased with successive infusions.

**Conclusion:** The new 16.5% SCIG octanorm was shown to be efficacious in preventing infections in PIDs, and was well tolerated.

**Keywords:** primary immunodeficiencies, immunoglobulins, antibodies, SCIG, infections, infusion site reactions

## INTRODUCTION

Primary immunodeficiencies (PIDs) comprise a group of over 350 rare and potentially serious and life-threatening disorders (1). Most common and clinically significant PIDs are common variable immunodeficiency (CVID) and primary hypogammaglobulinemia, including X-linked agammaglobulinemia. Antibody deficiencies comprise more than 50% of PIDs (2). Individuals with antibody deficiencies suffer from recurrent bacterial and viral infections. If untreated, these can have severe complications, including organ failure and death (3, 4). Patients with antibody deficiencies require long-term immunoglobulin (IG) replacement therapy to prevent severe infections and their complications (3).

Both intravenous (IV) and subcutaneous (SC) IG administration (3) have been shown to be effective and safe, and have been in use for decades (5–9). SCIG infusions (10) have steadily replaced IVIG as a preferred method, particularly in children or where there are venous access issues or untoward systemic reactions from the IV route (11). SCIG can be self-administered or administered by the patients' caregiver. This allows greater freedom, convenience, as well as improved quality of life and treatment compliance (12).

Studies have demonstrated that the SC method of IG delivery is feasible, safe, efficient, and cost-effective (13–25). Patients receiving IVIG treatment can experience diminished beneficial effects toward the latter part of the infusion cycle as IgG levels decrease toward the nadir (trough level) (26–29). Pharmacokinetic (PK) studies together with IgG trough level determinations have demonstrated minimal fluctuation of serum IgG levels with SCIG treatment and higher trough serum levels than with IVIG treatment (22, 25, 30, 31). Another major benefit of SCIG is lower incidence of systemic adverse events (AEs) compared with IVIG (15, 24). With SCIG, local reactions at the infusion site are common, but typically are mild, decrease over time, and do not impede good tolerability of treatment (20).

Octanorm (marketed as cutaquig® in USA and Canada) (Octapharma AG, Lachen, Switzerland) is a new 16.5% solution of human immunoglobulin for SC administration, which utilizes an octagam®-based process (32). As with octagam®, pathogen removal steps include solvent/detergent treatment, incubation at pH 4.0, and validated pathogen removal during cold ethanol fractionation. The current study (NCT01888484) investigates efficacy, safety, tolerability, and pharmacokinetics of octanorm in adult and pediatric patients with PIDs. We report here efficacy, safety and tolerability of octanorm in the treatment of patients with PIDs.

## MATERIALS AND METHODS

### Study Design

This prospective, open-label, single-arm phase 3 study was conducted at 18 centers in Europe and North America. Data collection on a small number of pediatric patients is ongoing.

Eligibility criteria included patients with PIDs [as defined by the European Society for Immunodeficiencies and the Pan-American Group for Immunodeficiency (33)] and patients with primary IgG deficiency (defined as depressed antibody levels below two standard deviations of the mean for age-matched standard controls) with clinically significant immunodeficiency. The patients were between the ages of 2 and 75 years and were receiving regular IVIG treatment with constant dosing for at least six prior infusions (with dosing between 0.20 and 0.80 g/kg body weight [BW] [ $\pm 20\%$  of the mean dose for the last six infusions]) with IgG trough levels  $\geq 5.0$  g/L for the last two IVIG infusions.

The study consisted of two phases (64 SCIG infusions in total): (A) a 12-weeks wash-in/wash-out period and (B) a 52-weeks primary observation period (Figure 1). To assess the bioavailability of total IgG after IVIG and SCIG administration, a PK sub-study was conducted. Early participants were enrolled in the PK sub-study and subsequently transitioned into the efficacy study; patients who enrolled later participated in the efficacy part of the study only. At enrollment, patients participating in the PK sub-study received a single dose of their previous IVIG to obtain a PK profile. IgG trough levels were measured at three different time points: after the last IVIG administration (PK<sub>IV</sub>), at the end of the 12 weeks wash-in/wash-out phase (PK<sub>SC1</sub>) and after the 28th SCIG administration (PK<sub>SC2</sub>).

All patients received weekly octanorm doses 1.5 times their previous monthly IVIG dose split into four equal weekly SCIG infusions, based upon published conversion rates for marketed SCIG products and the US Food and Drug Administration (FDA) requirements (16, 24, 34, 35). Patients/caregivers were taught to administer octanorm at home, with every 4th infusion given at the study site in order to confirm proper administration technique. Patients were required to maintain a diary documenting parameters related to infusion (date, volume, and speed of infusion), efficacy (occurrence of infections, missed days from work/school/day care, inpatient hospital stays), tolerability (local tissue reactions, body temperature 1 h after the end of the infusion), and health-related quality of life (HRQL; assessed using the Child Health Questionnaire-Parent Form [CHQ-PF50] for patients <14 years old and the SF-36 Health Survey for patients  $\geq 14$  years old). HRQL data were analyzed at weeks 1 and 28 and at the end of the study. AEs, concomitant medications and tolerability, including

infusion site reactions, were recorded. Infections and infusion site reactions were classified as: mild (causes discomfort but does not interfere with the patient's routine activities), moderate (sufficiently discomforting to interfere with the patient's routine activities) or severe (incapacitating and prevents the pursuit of the patient's routine activities). IgG trough levels, analyzed at the local and the central laboratories, were collected from all patients during monitoring visits. A dose conversion factor (DCF) was calculated from the data obtained from 22 patients in the PK sub-study. DCF was calculated by dividing the area under the curve (AUC) of IVIG prior to the switch to octanorm by the AUC of SCIG after the 28th infusion of octanorm. Final assessments were performed 1 week after the completion of the last infusion or 1 week after premature withdrawal of the patient from the study. Systemic AEs [fever, myalgia, arthralgia] were recorded throughout the whole study. Patients were instructed to record all systemic AEs, as well as local infusion site reactions [swelling, tenderness, erythema] occurring up to 24 h after the end of each infusion, in the patient diaries. Any recorded events were transferred by investigators into the electronic system at each monitoring visit (every 4 weeks).

All efficacy and HRQL results are presented for the primary observation period. Octanorm exposure and AEs/tolerability are presented for the entire study. Efficacy and safety results were analyzed for the overall population and age groups: younger children ( $\geq 2$  and  $< 5$  years), older children ( $\geq 5$  and  $< 12$  years), adolescents ( $\geq 12$  and  $< 16$  years) and adults ( $\geq 16$  and  $\leq 75$  years). PK and HRQL analyses are presented for the combined population only, due to the limited number of children with these data available.

An Independent Data Monitoring Committee (IDMC) reviewed laboratory and clinical data sets with particular attention to thromboembolic events and clinically significant hemolysis at various intervals during the study.

This study was carried out in accordance with the recommendations of the FDA Guidance for Industry for IgG Studies and EMA guideline on the clinical investigation on SCIG and the international standards of Good Clinical Practice with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the National Competent Authorities, International Ethics Committees and Institutional Review Boards (IRBs, with two central IRBs used in the US).

## Statistical Analyses

All data were analyzed descriptively. Missing data were not imputed and calculations pertaining to person-year computations were based on collected values only. Serious bacterial infections (SBIs) included bacterial pneumonia, bacteremia/sepsis, osteomyelitis/septic arthritis, visceral abscess and bacterial meningitis. As no SBI was reported, no specific statistical analyses for SBIs were performed. The rate of other infections per person-year during the primary observation period is presented with the associated upper 95% confidence limit. Limiting the infection rates to the primary observation period ensures that infections can be attributed to steady-state treatment with octanorm unambiguously. The HRQL data are

presented descriptively by visit, along with the change from baseline (first infusion). IgG plasma levels are summarized by infusion number over time. The DCF was determined from the observed AUC (after IVIG and SCIG administration) and the actual doses administered by means of linear least-square regression. To compare bioavailability of a patient's previous IVIG and octanorm, a two one-sided tests (TOST) analysis of the mean AUC $\tau$  ratio associated with the final adjusted SC versus the IV doses was performed. The TOST analysis for multiplicative equivalence of paired lognormal geometric means with bounds 0.8 and 1.25 was performed on the  $\alpha = 0.05$  confidence level.

## RESULTS

### Study Population

All 61 patients enrolled were included in the analysis, including four younger children (aged  $\geq 2$  to  $< 5$  years), 11 older children (aged  $\geq 5$  to  $< 12$  years), eight adolescents (aged  $\geq 12$  to  $< 16$  years) and 38 adults (aged  $\geq 16$  and  $< 75$  years). Six patients (three adolescents and three adults) withdrew voluntarily from the study for personal reasons; no withdrawal was due to AEs. A total of 47 patients (35 adult patients and 12 children and adolescents) completed the study (**Figure 2, Supplementary Table 1**), while in eight children and adolescents data collection was still ongoing (**Supplementary Table 2**).

The numbers of females and males were nearly equal, and the patients' ages ranged from 2 to 73 years. The majority of patients (86.9%) had a diagnosis of CVID (**Table 1**). Most patients' previous IVIG infusion schedule was every 4 weeks (47 patients; 77.0%). The mean dose of IVIG during the last 6 infusions prior to switching to SCIG was 0.44 g/kg every 3–4 weeks.

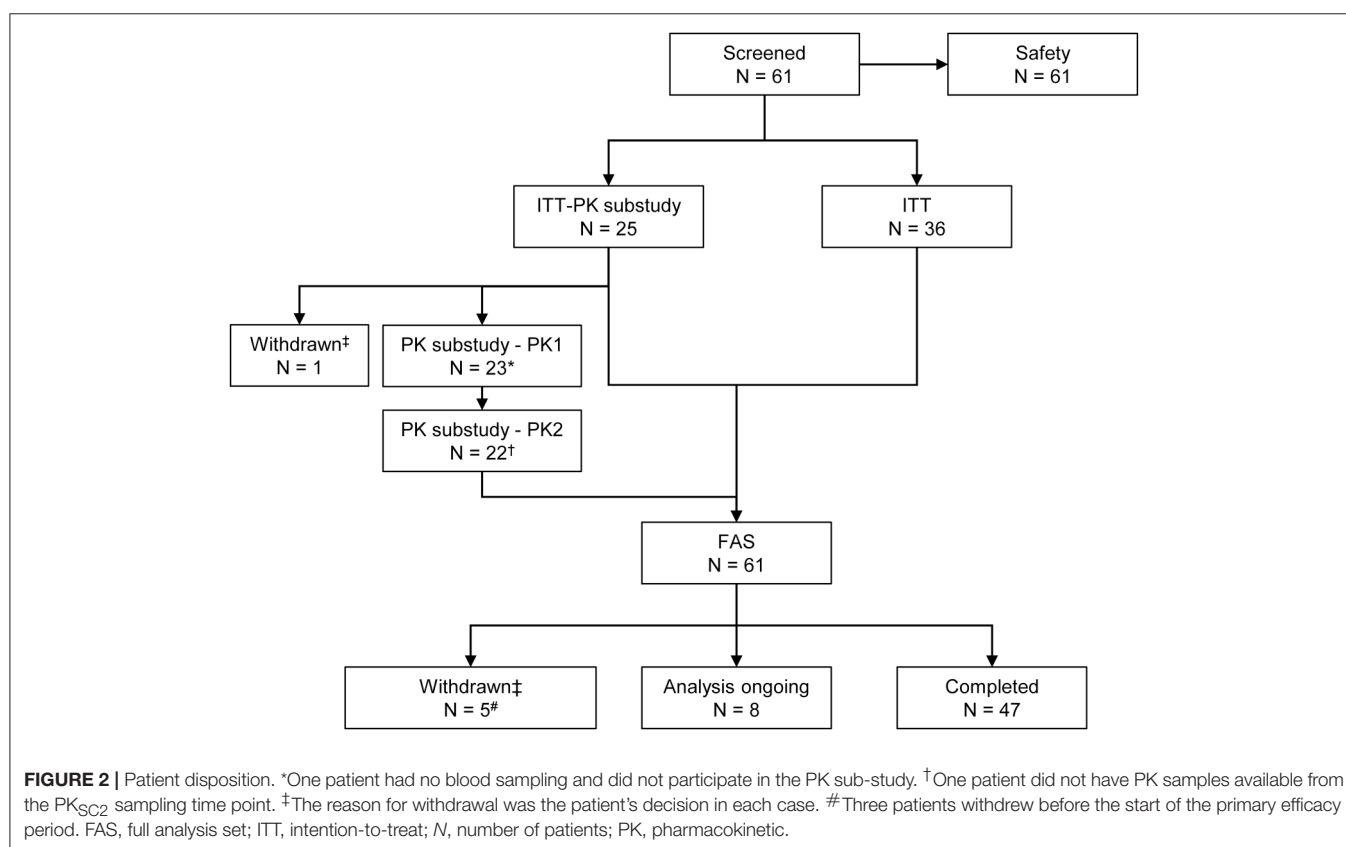
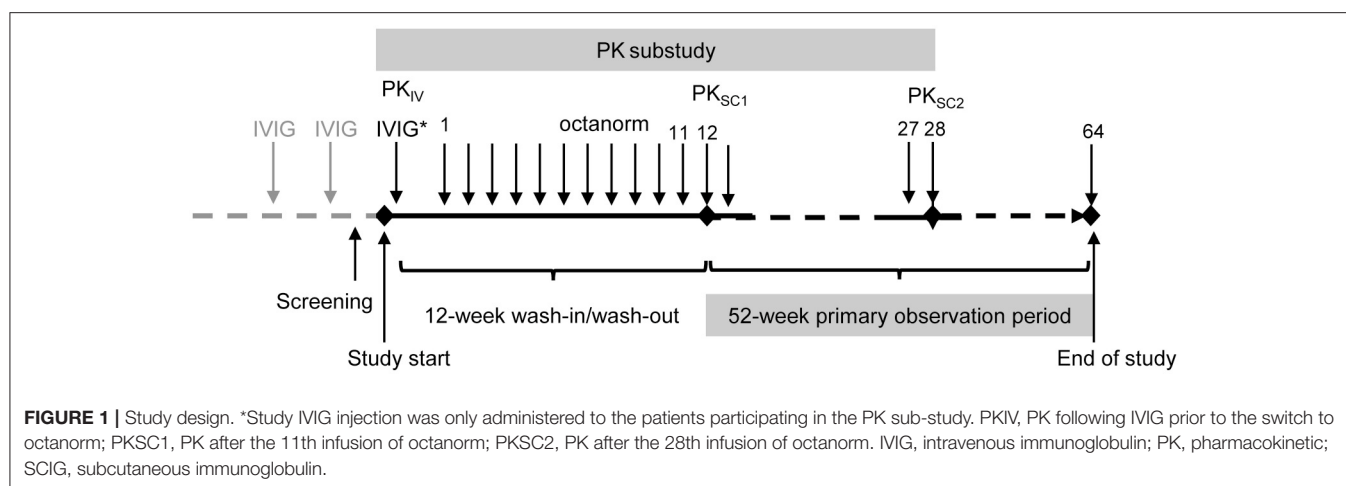
### SCIG Administration Characteristics

Sixty-one patients received a total of 3,497 infusions of octanorm, with a median of 64 (mean 57.3) infusions per patient (range 2–65 infusions). The mean dose of octanorm administered per patient was 0.175 g/kg BW/infusion. The mean maximum volume per infusion site was 24.04 mL for adults and less for children and adolescents (10.25–16.01 mL/infusion site). The mean infusion flow rate was 23.86 mL/h/site and was likewise lower in children and adolescents (4.19–16.25 mL/h/site). As a general trend, the dose of octanorm per kg, duration of infusions, infusion volume, and in 1 fusion flow rate increased with age (**Table 2**).

Forty (65.9%) received at least 64 infusions and another 11.5% received 63 infusions. Fourteen patients (22.6%) received 62 or fewer infusions. One half of the patients (48.6 %) used one infusion site only, while a quarter each used two (24.4%) or three (27.0%) sites. The majority of patients (46/61; 75.4%) did not have more than two infusions outside of the treatment window of  $\pm 2$  days, with 38 (62.3%) patients administering all infusions within the treatment window.

### Efficacy

No SBIs occurred in any patients during the entire study period (wash-in/wash-out and primary observation periods). A total



of 188 other (viral and non-serious bacterial) infections were observed in 52 (85.2%) patients in the primary observation period (Table 3). The rate of other infections per person-year was 3.432 (upper 95% CI 4.572). The most frequently observed were upper respiratory tract infections (108 infections), infections not elsewhere classified, such as influenza and sore throat (20 infections), and infections of the lower respiratory and genitourinary tract (19 infections each). Infections reported in the children were principally ear infections, infection of the upper and lower respiratory

tract, gastrointestinal tract, and of the genitourinary tract. In adults, upper respiratory tract, gastrointestinal tract and the genitourinary tract infections were most frequently reported.

Over three quarters of the infections were mild (78.7%) and one quarter (27.1%) were moderate in intensity (see Table 3 for severity definitions). An adolescent patient required hospitalization for bronchiolitis due to non-bacterial severe respiratory syncytial virus (RSV) infection.

TABLE 1 | Baseline characteristics.

|                                 | Younger<br>children<br>≥2 years<br><5 years<br>N = 4 | Older children<br>≥5 years<br><12 years<br>N = 11 | Adolescents<br>≥12 years<br><16 years<br>N = 8 | Adults<br>≥16 years<br>≤75 years<br>N = 38 | All patients<br>N = 61 |
|---------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------------|
| Sex, %, (F/M)                   | 25.0/75.0                                            | 18.2/81.8                                         | 37.5/62.5                                      | 71.1/28.9                                  | 54.1/45.9              |
| Age, median (range), years      | 3.0 (2.0–4.0)                                        | 6.0 (5.0–10.0)                                    | 13.5 (12.0–15.0)                               | 45.5 (16.0–73.0)                           | 34.0 (2.0–73.0)        |
| Body weight, median (range), kg | 14.7 (13.0–23.4)                                     | 24.0 (19.0–56.0)                                  | 55.2 (48.4–86.4)                               | 67.3 (44.3–98.6)                           | 60.9 (13.0–98.6)       |
| <b>ETIOLOGY OF PID, N (%)</b>   |                                                      |                                                   |                                                |                                            |                        |
| CVID                            | 1 (25.0)                                             | 7 (63.6)                                          | 8 (100.0)                                      | 37 (97.4)                                  | 53 (86.9)              |
| XLA                             | 1 (25.0)                                             | 2 (18.2)                                          | 0 (0.0)                                        | 0 (0.0)                                    | 3 (4.9)                |
| Other*                          | 2 (50.0)                                             | 2 (18.2)                                          | 0 (0.0)                                        | 1 (2.6)                                    | 5 (8.2)                |
| <b>REGION</b>                   |                                                      |                                                   |                                                |                                            |                        |
| Europe                          | 4 (100)                                              | 4 (36.4)                                          | 0 (0)                                          | 18 (47.4)                                  | 26 (42.6)              |
| North America                   | 0 (0)                                                | 7 (64.6)                                          | 8 (100)                                        | 20 (52.6)                                  | 35 (57.4)              |

\*“Other” includes: 1 case each of selective deficiency of IgG1 and IgG2 with deficiency of specific antibodies and hypogammaglobulinemia in younger children, 2 cases of hypogammaglobulinemia in older children and 1 case of IgG deficiency in an adult.  
CVID, common variable immunodeficiency; F/M, female/male; N, number of patients; PID, primary immunodeficiency; XLA, X-linked agammaglobulinemia.

TABLE 2 | Octanorm dosing and infusion characteristics.

|                                                     | Younger<br>children<br>≥2 years<br><5 years<br>N = 4 | Older children<br>≥5 years<br><12 years<br>N = 11 | Adolescents<br>≥12 years<br><16 years<br>N = 8 | Adults<br>≥16 years<br>≤75 years<br>N = 38 | All patients<br>N = 61         |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
| Number of infusions, n                              | 240                                                  | 658                                               | 285                                            | 2314                                       | 3497                           |
| Dose of octanorm administered, g/kg BW/patient      | 0.135 ± 0.055<br>(0.08–0.21)                         | 0.160 ± 0.065<br>(0.06–0.29)                      | 0.172 ± 0.047<br>(0.12–0.24)                   | 0.185 ± 0.075<br>(0.09–0.39)               | 0.175 ± 0.069<br>(0.07–0.39)   |
| Average duration of infusion,* min                  | 38.94 ± 6.64<br>(29.9–45.7)                          | 65.73 ± 21.69<br>(36.1–106.3)                     | 144.46 ± 59.80<br>(56.0–230.5)                 | 111.46 ± 48.992<br>(45.2–304.5)            | 102.79 ± 52.73<br>(29.9–304.5) |
| <b>INFUSION VOLUMES AND FLOW RATES PER PATIENT</b>  |                                                      |                                                   |                                                |                                            |                                |
| Maximum volume administered, mL                     | 15.50 ± 6.61<br>(8–22)                               | 31.36 ± 14.15<br>(9–62)                           | 64.63 ± 17.37<br>(40–90)                       | 77.74 ± 31.95<br>(34.5–159)                | 63.57 ± 34.23<br>(8–159)       |
| Maximum volume administered/injection site, mL/site | 10.25 ± 1.71<br>(8–12)                               | 14.17 ± 4.21<br>(9–22.5)                          | 16.01 ± 3.39<br>(13–22.5)                      | 24.04 ± 6.47<br>(15–39.8)                  | 20.30 ± 7.43<br>(8–39.8)       |
| Maximum infusion flow rate, mL/h                    | 25.00 ± 14.14<br>(15–45)                             | 33.87 ± 10.41<br>(15–47)                          | 38.14 ± 9.70<br>(28.2–50)                      | 60.12 ± 17.34<br>(29.4–97.9)               | 50.20 ± 19.93<br>(15–97.9)     |
| Maximum infusion flow rate/site (mL/h/site)         | 16.25 ± 4.33<br>(12.5–22.5)                          | 16.85 ± 7.38<br>(3.8–30)                          | 14.19 ± 6.12<br>(7.3–25)                       | 22.86 ± 9.35<br>(10–51.8)                  | 20.20 ± 8.98<br>(3.8–51.8)     |

Data are mean ± SD, (range) except where indicated. N, number of patients; n, number of infusions; SD, standard deviation.  
\*Active infusion time only.

The rate of febrile episodes per person-year was 0.11, and it did not vary among all age groups. The total number of days missed from school/work was 134, resulting in a rate of 2.63 days per patient year. One adolescent patient was hospitalized for RSV infection, resulting in a total of 0.04 days of hospitalization for infection per person year.

During the efficacy evaluation period, antibiotics, including systemic and topical, were administered to 41 (67.2%) patients (Table 4), with an average of 2.1 treatment episodes per patient-year. Eight patients received prophylactic antibiotic treatment for indications such as acne, short bowel syndrome,

chronic lung disease or chronic respiratory problems. The annualized duration of antibiotic treatment was 51.77 days. The annualized duration of systemic antibiotic treatment was 39.62 days.

When summarized by region, adult patients in North America were more likely to be treated with antibiotics (90.0% of patients in the US vs. 50.0% in Europe), on more occasions (3.1 vs. 1.5 treatment episodes per person-year) and for longer time (68.6 vs. 30.0 treatment days per person-year) than adult patients in Europe. The number of children and adolescents were too few to derive statistically valid data.

TABLE 3 | Efficacy parameters during treatment with octanorm.

|                                                                | Younger<br>children<br>≥2 years<br><5 years<br>N = 4 | Older children<br>≥5 years<br><12 years<br>N = 11 | Adolescents<br>≥12 years<br><16 years<br>N = 8 | Adults<br>≥16 years<br>≤75 years<br>N = 38 | All patients<br>N = 61   |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|
| Any infection, N (%) n*                                        | 4 (100.0) 13                                         | 9 (81.8) 40                                       | 5 (62.5) 11                                    | 34 (89.5) 124                              | 52 (85.2) 188            |
| Mild infections                                                | 4 (100.0) 13                                         | 9 (81.8) 37                                       | 5 (62.5) 6                                     | 30 (78.9) 80                               | 48 (78.7) 136            |
| Moderate infections                                            | 0 (0.0) 0                                            | 3 (27.3) 3                                        | 3 (37.5) 4                                     | 20 (52.6) 44                               | 26 (42.6) 51             |
| Severe infections                                              | 0 (0.0) 0                                            | 0 (0.0) 0                                         | 1 (12.5) 1                                     | 0 (0.0) 0                                  | 1 (1.6) 1                |
| Rate of infections per person-year                             | 3.47                                                 | 3.92                                              | 2.58                                           | 3.39                                       | 3.43                     |
| One-sided 95% CI—upper limit                                   | 8.41                                                 | 7.20                                              | 5.94                                           | 4.91                                       | 4.57                     |
| Fever episodes, n (rate per person-year)                       | 0                                                    | 2 (0.20)                                          | 1 (0.24)                                       | 3 (0.08)                                   | 6 (0.11)                 |
| Absences from school/work, days (rate per person-year)         | NA                                                   | 47 (4.61)                                         | 15 (3.52)                                      | 72 (1.20)                                  | 134 (2.63 <sup>†</sup> ) |
| Hospitalizations due to infection, days (rate per person-year) | 0                                                    | 0                                                 | 2 (0.47)                                       | 0                                          | 2 (0.04)                 |

During primary observation period.

\*Mild: causes discomfort but does not interfere with the patient's routine activities; moderate: sufficiently discomforting to interfere with the patient's routine activities; severe: incapacitating and prevents the pursuit of the patient's routine activities.

<sup>†</sup>Based on 57 patients; four younger children were not included in this analysis as it was not applicable to them.

CI, confidence interval; N, number of patients; n, number of infections; NA, not applicable.

TABLE 4 | Systemic and topical antibiotic use, overall and by region.

|                                            | Younger<br>children<br>≥2 years<br><5 years | Older children<br>≥5 years<br><12 years | Adolescents<br>≥12 years<br><16 years | Adults<br>≥16 years<br>≤75 years | All patients |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| SYSTEMIC AND TOPICAL ANTIBIOTIC USE        |                                             |                                         |                                       |                                  |              |
| Overall, N                                 | 4                                           | 11                                      | 8                                     | 38                               | 61           |
| Patients with antibiotic treatment, N (%)  | 3 (75.0)                                    | 7 (63.6)                                | 4 (50.0)                              | 27 (71.1)                        | 41 (67.2)    |
| Rate of treatment episodes per person-year | 3.20                                        | 1.57                                    | 1.41                                  | 2.27                             | 2.14         |
| Rate of treatment days per person-year     | 29.62                                       | 50.29                                   | 96.00                                 | 49.28                            | 51.77        |
| North America, N                           | 0                                           | 7                                       | 8                                     | 20                               | 35           |
| Patients with antibiotic treatment, N (%)  | 0                                           | 3 (42.9)                                | 4 (50.0)                              | 18 (90.0)                        | 25 (71.4)    |
| Rate of treatment episodes per person-year | 0                                           | 0.95                                    | 1.41                                  | 3.07                             | 2.36         |
| Rate of treatment days per person-year     | 0                                           | 53.40                                   | 96.01                                 | 68.57                            | 69.29        |
| Europe, N                                  | 4                                           | 4                                       | 0                                     | 18                               | 26           |
| Patients with antibiotic treatment, N (%)  | 3 (75.0)                                    | 4 (100.0)                               | 0                                     | 9 (50.0)                         | 16 (61.5)    |
| Rate of treatment episodes per person-year | 3.20                                        | 2.58                                    | 0                                     | 1.48                             | 1.89         |
| Rate of treatment days per person-year     | 29.62                                       | 45.20                                   | 0                                     | 30.01                            | 32.23        |
| SYSTEMIC ANTIBIOTIC USE                    |                                             |                                         |                                       |                                  |              |
| Overall, N                                 | 4                                           | 11                                      | 8                                     | 38                               | 61           |
| Patients with antibiotic treatment, N (%)  | 3 (75.0)                                    | 7 (63.6)                                | 4 (50.0)                              | 26 (68.4)                        | 40 (65.6)    |
| Rate of treatment episodes per person-year | 3.20                                        | 1.27                                    | 1.41                                  | 2.13                             | 1.99         |
| Rate of treatment days per person-year     | 29.61                                       | 48.72                                   | 96.01                                 | 31.53                            | 39.62        |
| North America, N                           | 0                                           | 7                                       | 8                                     | 20                               | 35           |
| Patients with antibiotic treatment, N (%)  | 0                                           | 3 (42.9)                                | 4 (50.0)                              | 18 (90.0)                        | 25 (71.4)    |
| Rate of treatment episodes per person-year | 0                                           | 0.95                                    | 1.41                                  | 2.96                             | 2.29         |
| Rate of treatment days per person-year     | 0                                           | 53.40                                   | 96.01                                 | 148.82                           | 56.79        |
| Europe, N                                  | 4                                           | 4                                       | 0                                     | 18                               | 26           |
| Patients with antibiotic treatment, N (%)  | 3 (75.0)                                    | 4 (100.0)                               | 0                                     | 8 (44.4)                         | 15 (57.7)    |
| Rate of treatment episodes per person-year | 3.20                                        | 1.81                                    | 0                                     | 1.31                             | 1.66         |
| Rate of treatment days per person-year     | 29.62                                       | 41.07                                   | 0                                     | 14.27                            | 20.49        |

N, number of patients.

## IgG Plasma Levels

Twenty-two patients who participated in the PK sub-study had IgG trough levels determined at three different time points. Nineteen patients were adults, one was aged between 12 and 16 years and two were aged between 6 and 12 years (Supplementary Table 1). Total IgG and IgG subclass trough levels did not fluctuate during the course of the study, with higher trough levels achieved with octanorm treatment compared with their previous IVIG (Figure 3A). There were no patients with IgG trough levels below 5 g/L for both IVIG and SCIG. Analysis of plasma concentrations of IgG and IgG subclasses after infusion of octanorm at 28 weeks showed notably flat plasma PK profiles (Figure 3B).

## IVIG and SCIG Dosing and IgG Bioavailability

The DCF used in the study was 1.5 times the patients' previous IVIG dose divided over 4 weeks. Based on the actual dosing of IVIG and SCIG in the patients with PK determinations ( $N = 22$ ), the mean calculated ratio for DCF was 1.370, and the geometric mean was 1.232.

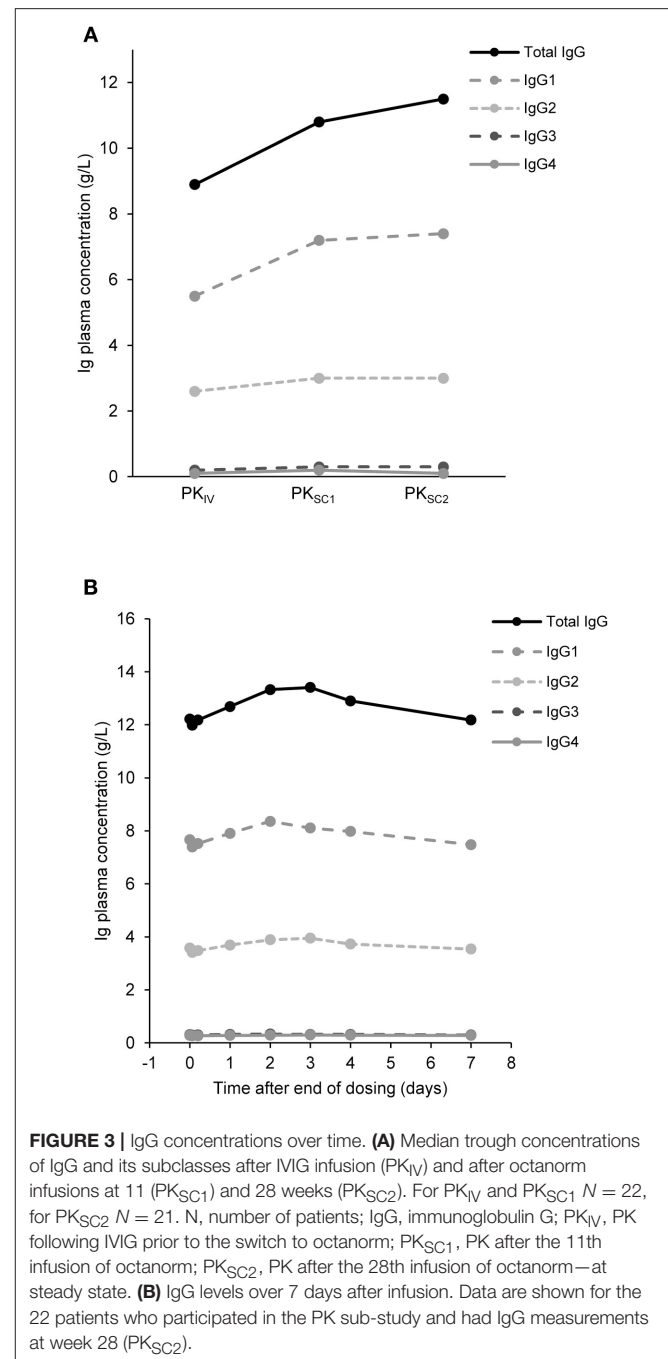
The geometric mean of SCIG AUC at PK<sub>SC2</sub>/IVIG AUC was 1.0253, (90% CIs: 0.9778, 1.0751), thus confirming similar bioavailability between IVIG and SCIG when the DCF of 1.5 was applied.

## Patient Experience

There were no major changes in the average HRQL CHQ-PF50 scores (in pediatric patients younger than 14 years) over time but the number of patients (parents) completing the questionnaire was low (10/19 responded at the end-of-study visit). For patients aged 14 years and older the HRQL SF-36 questionnaire was used. The mean scores increased throughout the study for both summary scores (physical health and mental health) and for 7 of the 8 scales (there was a mean decrease of 0.03 for bodily pain). The largest increase was seen in the general health score (mean increase 3.97 points).

## Safety and Tolerability

Eleven patients (18.0%) had a total of 14 systemic AEs (excluding local infusion site reactions) that were considered to be related to octanorm; none were classed as serious (Table 5). The rate of related AE per infusion was 0.0040. Three transient, related AEs (myalgia, abdominal swelling, and transient positive direct Coombs test) were judged as moderate and the remaining were mild. No related AEs were reported in the younger children. None of the related AEs resulted in a change of octanorm dose or in withdrawal from the study. One patient had a transiently positive Coombs test, which resolved. Further, no reported evidence of hemolysis occurred, with no patient experiencing a concurrent positive Coombs test and a drop in hemoglobin. There was no indication of thrombosis during the study. Two patients had free hemoglobin present and one patient had increased hemoglobin and decreased haptoglobin levels. However, all four changes were considered mild and transient. Evaluation of vital signs and laboratory tests did not



**FIGURE 3 |** IgG concentrations over time. **(A)** Median trough concentrations of IgG and its subclasses after IVIG infusion (PK<sub>IV</sub>) and after octanorm infusions at 11 (PK<sub>SC1</sub>) and 28 weeks (PK<sub>SC2</sub>). For PK<sub>IV</sub> and PK<sub>SC1</sub>  $N = 22$ , for PK<sub>SC2</sub>  $N = 21$ . N, number of patients; IgG, immunoglobulin G; PK<sub>IV</sub>, PK following IVIG prior to the switch to octanorm; PK<sub>SC1</sub>, PK after the 11th infusion of octanorm; PK<sub>SC2</sub>, PK after the 28th infusion of octanorm—at steady state. **(B)** IgG levels over 7 days after infusion. Data are shown for the 22 patients who participated in the PK sub-study and had IgG measurements at week 28 (PK<sub>SC2</sub>).

raise any safety concerns. There were no AEs leading to death or withdrawal from the study.

## Infusion Site Reactions

No localized site reactions were observed for three-quarters (76.7%; 814/3497) of analyzed infusions. A mild reaction was observed in one-fifth of the infusions (20.8%; 728/3497); a moderate reaction in 2.4% (84/3497) of infusions, and a severe reaction was observed for only two infusions (0.1%). The most common site reactions were erythema (77.1% of patients),

TABLE 5 | Related adverse events (excluding infections and infusion site reactions).

|                              | Younger<br>children<br>≥2 years<br><5 years<br>N = 4<br>N (%) n | Older children<br>≥5 years<br><12 years<br>N = 11<br>N (%) n | Adolescents<br>≥12 years<br><16 years<br>N = 8<br>N (%) n | Adults<br>≥16 years<br>≤75 years<br>N = 38<br>N (%) n | All patients<br>N = 61<br>N (%) n |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Any Related AE               | –                                                               | 2 (18.2%) 3                                                  | 1 (12.5%) 1                                               | 8 (21.1%) 10                                          | 11 (18.0%) 14                     |
| Headache                     | –                                                               | 1 (9.1%) 1                                                   | –                                                         | 1 (2.6%) 2                                            | 2 (3.3%) 3                        |
| Abdominal distension         | –                                                               | –                                                            | –                                                         | 1 (2.6%) 1                                            | 1 (1.6%) 1                        |
| Abdominal pain upper         | –                                                               | –                                                            | –                                                         | 1 (2.6%) 1                                            | 1 (1.6%) 1                        |
| Vomiting                     | –                                                               | 1 (9.1%) 1                                                   | –                                                         | –                                                     | 1 (1.6%) 1                        |
| Myalgia                      | –                                                               | –                                                            | 1 (12.5%) 1                                               | –                                                     | 1 (1.6%) 1                        |
| Pyrexia                      | –                                                               | –                                                            | –                                                         | 1 (2.6%) 1                                            | 1 (1.6%) 1                        |
| Body temperature increased   | –                                                               | 1 (9.1%) 1                                                   | –                                                         | –                                                     | 1 (1.6%) 1                        |
| Coombs direct test positive* | –                                                               | –                                                            | –                                                         | 1 (2.6%) 1                                            | 1 (1.6%) 1                        |
| Free hemoglobin present      | –                                                               | –                                                            | –                                                         | 2 (5.3%) 2                                            | 2 (3.3%) 2                        |
| Hemoglobin increased         | –                                                               | –                                                            | –                                                         | 1 (2.6%) 1                                            | 1 (1.6%) 1                        |
| Haptoglobin decreased        | –                                                               | –                                                            | –                                                         | 1 (2.6%) 1                                            | 1 (1.6%) 1                        |

\*The patient with a positive Coombs direct test did not have hemoglobin decrease of ≥2 g/dL.  
AE, adverse event; N, number of patients with AEs; n, number of events.

swelling (37.7%), and pruritus (23.0%). The majority of the reactions were mild (89.4%) or moderate (10.3%) in intensity. Of the two severe reactions (0.3%), one was bruising at the injection site and the other a self-reported allergic reaction at a lower back injection site, which was assessed as severe by the patient during home administration but could not be confirmed as severe by the site investigator or other medical personnel during the visit at the study center a few days later. Neither patient experienced any systemic adverse reactions to the infusions.

The percentage of infusions associated with site reactions decreased over time (Figure 4A), and the proportion of patients experiencing site reaction decreased from 39% in the first 4 weeks down to 15% in the last 4 weeks (Figure 4B). When two or more infusion sites were used, the total volume and rate of infusion shown are the sum of all the infusion sites used. This total volume and rate did not result in increased systemic reaction (Figure 5). The highest proportion of reactions was observed at infusion rates of 20–30 mL/h (228/744; 44.1%) and 30–40 mL/h (209/690; 30.2%) and the lowest with 70 mL/h or faster (16/169; 9.5%) and 60–70 mL/h (27/181; 14.9%).

DISCUSSION

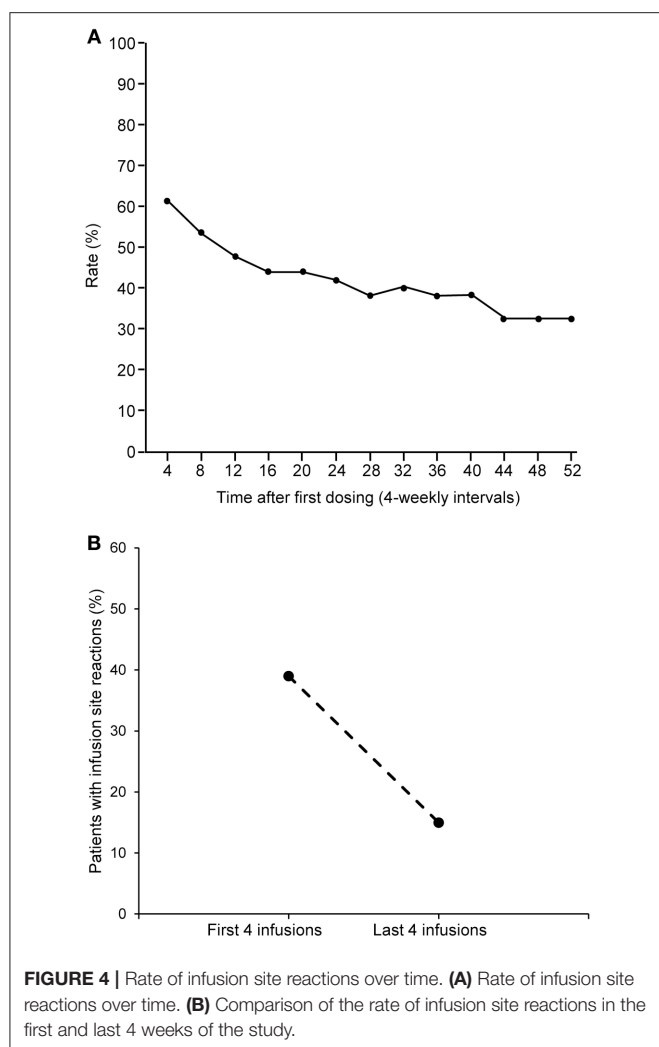
Octanorm is a new SCIG manufactured by a process based on IVIG octagam®, including identical virus elimination techniques (36). In this study, it was demonstrated that patients on a stable dose of IVIG can be safely transitioned to SCIG octanorm, with SCIG treatment providing very good protection from infection and steady IgG plasma levels.

Patients in this study were on a stable dose of IVIG prior to the transition to SCIG. Individual doses for SCIG were predicated on the patients’ prior stabilized IVIG dose and calibrated by a factor of 1.5, which was standard at the time of the protocol creation, to compensate for differences in

bioavailability between the two infusion methods (16, 24, 34). The actual DCF calculated from the plasma IG levels after IV and SC infusion was 1.370, close to the presumptive conversion factor and in line with the current dosing recommendations for other licensed 16 and 20% SCIG products (24, 37, 38). When the AUCs after IVIG and SCIG at steady state (week 28) were compared, the ratio was 1.0253, confirming bioequivalence of the two treatment approaches when the DCF of 1.5 was applied.

The mean (SD) dose per infusion of octanorm in this study was 0.175 (0.069) g/kg BW and ranged from 0.07 to 0.39 g/kg BW. Maximum infusion volume and infusion flow rate were lowest in the younger children (15.50 mL/h and 25.00 mL) and highest in adults (60.12 mL/h and 77.74 mL), as would be expected based on the differences in body weight. Doses reported for a previously licensed 20% SCIG product, IgPro20, ranged from 0.179 to 0.224 g/kg BW (16) and the reported mean (SD) dose for Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Solution was 0.222 (0.071) g/kg BW (39). The mean dose of another 16% SCIG product was reported as 0.0898 g/kg BW (20). Doses administered in the current study led to high trough levels of plasma IgG over the entire study period (a median of 11.5 g/L before the infusion at week 28). Additionally, the lower viscosity of octanorm compared with 20% IG products has been shown to improve injectability (ease of injecting the solution by a syringe) of the product, requiring less force and easier handling for administration (manuscript in preparation) (40, 41). This may be of particular benefit for elderly patients and patients suffering from hand dexterity problems.

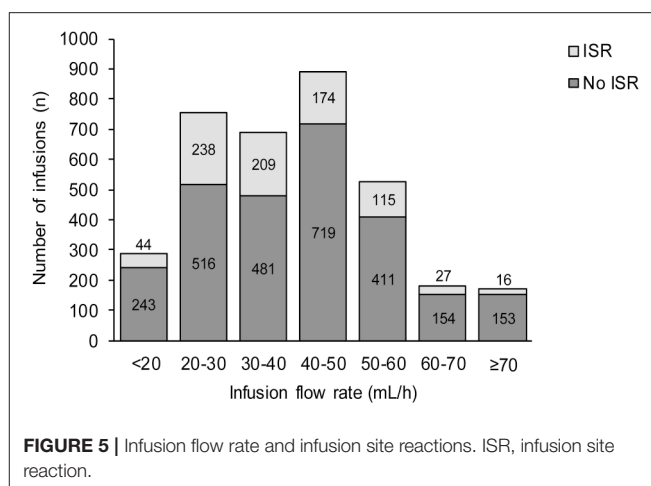
In line with the high steady-state IG plasma levels, octanorm was highly effective at preventing infections, with no SBIs observed and a rate of 3.432 per patient/year for other infections. Previously published infection rates show a yearly rate per patient of 5.18 (95% CI 4.305, 6.171) for IGSC 20% (39), 2.76



for IgPro20 (16), 3.95 for a 16% SCIG (20) and 4.1 for a 10% SCIG (25). Although it is difficult to compare efficacy results among studies due to differences in patient populations and study designs, infection rates observed in the study with octanorm are in line with those reported for other SCIGs. Additional data gathered in the study, including episodes of fever, hospitalizations, absences from school/work, and HRQL questionnaire responses, further confirmed the efficacy of octanorm.

In general, there were no notable differences between children and adults in any of the efficacy parameters examined, showing that octanorm is appropriate for use in PID patients regardless of their age.

IG replacement therapy has been demonstrated to markedly reduce the number of severe infections and diminish the use of frequent antibiotics; however, IG cannot completely eliminate the use of antibiotics, even in those patients on maintenance IG therapy. In this study, we observed higher concomitant use of antibiotics in North American than in European centers (90.0 vs. 50.0% of adult patients). For systemic and topical antibiotics, we show 69.29 treatment days/patient-year in the



US and 32.23 in Europe. If only systemic antibiotics use is analyzed, this decreased to 56.79 days/patient-year in the US and 20.49 days per person-year in the European centers, indicating that in a low number of adult patients non-systemic antibiotics were administered for relatively long periods. This is in contrast to what has been previously observed in a study with a 20% SCIG, which noted use of concomitant antibiotics for 48.5 days/patient-year in the US centers and for 72.75 days/patient-year in European centers (40, 42). In surveys of members of the European Society for Immunodeficiency (ESID) and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) it also appeared that the use of adjunct antibiotic treatment is more prevalent in European centers (43).

One of the major advantages of SCIG over IVIG is that subcutaneous delivery of IG is associated with fewer systemic AEs. On the other hand, local reactions at SC injection sites are common. These reactions are rarely severe, and are tolerated by most patients. In the meta-analysis by Orange et al. the reporting rate varied from 0.028 to 0.697 per infusion demonstrating that the majority of patients tolerate SCIG well (34). In the current study, 0.23% of infusions were associated with an infusion site reaction. Reactions were almost exclusively mild or moderate and their incidence decreased over time.

The rate of systemic AEs attributed to octanorm was low (0.23 related AEs per patient). While it is difficult to compare safety and tolerability of different SCIG preparations from different studies due to differences in study design, dosing and reported parameters (44), the low incidence of related AEs and infusion site reactions in this study points to excellent safety and tolerability of octanorm.

One limitation of this study is the use of concomitant antibiotics, which may have an effect on infection frequency. However, this complex issue has not been addressed in any controlled studies. Additionally, as this was a multi-center study, clinical practice might have differed at different sites and across geographical regions. There may have been some variation in the patients' condition.

In conclusion, the new 16.5% SCIG octanorm had a favorable safety profile and was well tolerated by pediatric and adult PID patients. The majority of infusion site reactions were mild and decreased in frequency over time. Octanorm also demonstrated excellent protection from infection, with no SBIs and a low rate of other infections.

## DISCLOSURE

RK reports grants, personal fees, and non-financial support from Octapharma AG during the conduct of the study; grants and personal fees from Baxalta/Shire, grants from Vietnam Respiratory Society, Hanoi Vietnam, grants from Vietnam National Children and Hospital Hanoi, Vietnam, personal fees from UCLA School of Medicine outside the submitted work. SG reports grants from Octapharma AG during the conduct of the study; grants from Octapharma AG, Shire, CSL Behring, ProMatic, and BPL (US) outside the submitted work. IM reports grants and other funding from Octapharma AG during the conduct of the study, and grants and other funding from Octapharma AG outside the submitted work. JM reports personal fees from Octapharma AG outside of the submitted work. AK reports grants from Octapharma AG during the conduct of the study and grants from Octapharma AG outside the submitted work. BR reports funding for Investigator Initiated studies (University of Alberta Biobank) from Baxter, CSL Behring, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Wyeth outside of the submitted work. BG reports grants from Octapharma AG during the conduct of the study; personal fees from CSL Behring, Shire, RMS, and Horizon and grants from Grifols and Shire outside of the submitted work. TA reports other funding from Baxalta/Shire outside of the submitted work. ET-K is an employee of Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. JL reports personal fees from Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. during the conduct of the study and personal fees from Shire Plc outside the submitted work.

## REFERENCES

- Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International union of immunological societies: 2017 primary immunodeficiency diseases committee report on inborn errors of immunity. *J Clin Immunol.* (2018) 38:96–128. doi: 10.1007/s10875-017-0464-9
- Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, de la Morena MT, et al. International consensus document (ICON): common variable immunodeficiency disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract.* (2016) 4:38–59. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.025
- The Immune Deficiency Foundation. *Diagnostic & Clinical Care Guidelines for Primary Immunodeficiency Diseases*. 3rd ed. Towson, MD: The immune deficiency Foundation.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* (2015) 136:1186–205 e1–78. doi: 10.1016/j.jaci.2015.04.049
- Berger M. Subcutaneous administration of IgG. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2008) 28:779–802. doi: 10.1016/j.iac.2008.07.002
- Berger M. Principles of and advances in immunoglobulin replacement therapy for primary immunodeficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* (2008) 28:413–37. doi: 10.1016/j.iac.2008.01.008
- Krivan G, Jolles S, Granados EL, Paolantonacci P, Ouaja R, Cissé OA, et al. New insights in the use of immunoglobulins for the management of immune deficiency (PID) patients. *Am J Clin Exp Immunol.* (2017) 6:76–83.
- Abolhassani H, Sadaghiani MS, Aghamohammadi A, Ochs HD, Rezaei N. Home-based subcutaneous immunoglobulin vs. hospital-based intravenous immunoglobulin in treatment of primary antibody deficiencies: systematic review and meta analysis. *J Clin Immunol.* (2012) 32:1180–92. doi: 10.1007/s10875-012-9720-1
- Shapiro RS, Borte M. 7th International Immunoglobulin Conference: Immunoglobulin in clinical practice. *Clin Exp Immunol.* (2014) 178 (Suppl. 1):86. doi: 10.1111/cei.12515

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

All authors listed have made a substantial, direct and intellectual contribution to the work, and approved it for publication.

## ACKNOWLEDGMENTS

This clinical trial was sponsored by Octapharma AG (Lachen, Switzerland), who thank investigators (especially J. Bystron, Z. Chovancova, P. Ciznar, K. Gerecova, M. Jesenak, G. Kriván, I. Malkusová, A. Pituch-Noworolska, G. Pulka, R. Zachová), trial personnel and patients/carers from the following centers for their participation: St. Anne's University Hospital, Brno, Czech Republic (CZR); Fakultní Nemocnice, Plzen, CZR; Motol University Hospital, Prague, CZR; University Hospital, Olomouc, CZR; Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Budapest, Hungary; Specjalistyczny Ośrodek Alergologiczno Internistyczny All Med, Kraków, Poland; Uniwersytecki Szpital Dzieciacy, Kraków, Poland; University of California, Irvine, USA; Toledo Institute of Clinical Research, Toledo, USA; Midlands Pediatrics P.C. Papillion, Omaha; University of Alabama at Birmingham, USA; Rady Children's Hospital, San Diego; Pediatric Pulmonary Associates of North Texas, PA Frisco, USA; University of Alberta Hospital, Edmonton, AB, Canada; Detská Fakultná Nemocnica s Poliklinikou, Bratislava, Slovak Republic (SR); Detská Fakultná Nemocnica, Ambulancia Klinickej Imunológie a Alergológie, Košice, SR; Univerzitná Nemocnica, Klinika Detí a Dorastu, Martin, SR. Medical writing assistance was provided by M. Thomson from NSPM Ltd., Meggen, Switzerland, and funded by Octapharma AG.

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.00040/full#supplementary-material>

10. Jolles S, Orange JS, Gardulf A, Stein MR, Shapiro R, Borte M, et al. Current treatment options with immunoglobulin G for the individualization of care in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol.* (2015) 179:146–60. doi: 10.1111/cei.12485
11. Sedičá A, Chapel H, Gardulf A. The European Immunoglobulin Map Group (35 European Countries) for the European Society for Immunodeficiencies (ESID) Primary Immunodeficiencies Care in Development Working Party. Europe immunoglobulin map. *Clin Exp Immunol.* (2014) 178(Suppl. 1):141–3. doi: 10.1111/cei.12546
12. Compagno N, Malipiero G, Cinetto F, Agostini C. Immunoglobulin replacement therapy in secondary hypogammaglobulinemia. *Front Immunol.* (2014) 5:626. doi: 10.3389/fimmu.2014.00626
13. Gardulf A, Bjorvell H, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, et al. Lifelong treatment with gammaglobulin for primary antibody deficiencies: the patients' experiences of subcutaneous self-infusions and home therapy. *J Adv Nurs.* (1995) 21:917–27. doi: 10.1046/j.1365-2648.1995.21050917.x
14. Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet* (1995) 345:365–9. doi: 10.1016/S0140-6736(95)90346-1
15. Gardulf A, Nicolay U, Asensio O, Bernatowska E, Böck A, Carvalho BC, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies—a prospective, multinational study. *J Clin Immunol.* (2006) 26:177–85. doi: 10.1007/s10875-006-9002-x
16. Hagan JB, Fasano MB, Spector S, Wasserman RL, Melamed I, Rojavin MA, et al. Efficacy and safety of a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, IgPro20, in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* (2010) 30:734–45. doi: 10.1007/s10875-010-9423-4
17. Jolles S, Bernatowska E, de Gracia J, Borte M, Cristea V, Peter HH, et al. Efficacy and safety of Hizentra® in patients with primary immunodeficiency after a dose-equivalent switch from intravenous or subcutaneous replacement therapy. *Clin Immunol.* (2011) 141:90–102. doi: 10.1016/j.clim.2011.06.002
18. Borte M, Bernatowska E, Ochs HD, Roifman CM, Vivaglobin Study G. Efficacy and safety of home-based subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in paediatric patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* (2011) 164:357–64. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04376.x
19. Borte M, Pac M, Serban M, Gonzalez-Quevedo T, Grimbacher B, Jolles S, et al. Efficacy and safety of hizentra(R), a new 20% immunoglobulin preparation for subcutaneous administration, in pediatric patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* (2011) 31:752–61. doi: 10.1007/s10875-011-9557-z
20. Borte M, Quinti I, Soresina A, Fernández-Cruz E, Ritchie B, Schmidt DS, et al. Efficacy and safety of subcutaneous vivaglobin(R) replacement therapy in previously untreated patients with primary immunodeficiency: a prospective, multicenter study. *J Clin Immunol.* (2011) 31:952–61. doi: 10.1007/s10875-011-9588-5
21. Jolles S, Borte M, Nelson RP Jr, Rojavin M, Bexon M, Lawo JP, et al. Long-term efficacy, safety, and tolerability of Hizentra(R) for treatment of primary immunodeficiency disease. *Clin Immunol.* (2014) 150:161–9. doi: 10.1016/j.clim.2013.10.008
22. Borte M, Kriván G, Derfalvi B, Maródi L, Harrer T, Jolles S, et al. Efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20%: a Phase 2/3 study in Europe in patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* (2017) 187:146–59. doi: 10.1111/cei.12866
23. Gardulf A, Moller G, Jonsson E. A comparison of the patient-borne costs of therapy with gamma globulin given at the hospital or at home. *Int J Technol Assess Health Care* (1995) 11:345–53. doi: 10.1017/S0266462300006942
24. Ochs HD, Gupta S, Kiessling P, Nicolay U, Berger M. Subcutaneous Ig GSG. Safety and efficacy of self-administered subcutaneous immunoglobulin in patients with primary immunodeficiency diseases. *J Clin Immunol.* (2006) 26:265–73. doi: 10.1007/s10875-006-9021-7
25. Wasserman RL, Melamed I, Kobrynski L, Strausbaugh SD, Stein MR, Sharkhawy M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of a 10% liquid immune globulin preparation (GAMMAGARD LIQUID, 10%) administered subcutaneously in subjects with primary immunodeficiency disease. *J Clin Immunol.* (2011) 31:323–31. doi: 10.1007/s10875-011-9512-z
26. Lawo J-P, Hubsch A, Rojavin M. Quantification of the wear-off effect towards the end of the intravenous immunoglobulin infusion interval: pooled data analysis. *J Allergy Clin Immunol.* (2014) 133:AB179. doi: 10.1016/j.jaci.2013.12.643
27. Orange JS, Grossman WJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Impact of trough IgG on pneumonia incidence in primary immunodeficiency: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Immunol.* (2010) 137:21–30. doi: 10.1016/j.clim.2010.06.012
28. Berger M. Choices in IgG replacement therapy for primary immune deficiency diseases: subcutaneous IgG vs. intravenous IgG and selecting an optimal dose. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* (2011) 11:532–8. doi: 10.1097/ACI.0b013e32834c22da
29. Rojavin MA, Hubsch A, Lawo JP. Quantitative evidence of wear-off effect at the end of the intravenous IgG (IVIG) dosing cycle in primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* (2016) 36:210–9.
30. Wasserman RL, Irani AM, Tracy J, Tsoukas C, Stark D, Levy R, et al. Pharmacokinetics and safety of subcutaneous immune globulin (human), 10% caprylate/chromatography purified in patients with primary immunodeficiency disease. *Clin Exp Immunol.* (2010) 161:518–26. doi: 10.1111/j.1365-2249.2010.04195.x
31. Wasserman RL, Melamed I, Nelson RP, Knutsen AP, Fasano MB, Stein MR, et al. Pharmacokinetics of subcutaneous IgPro20 in patients with primary immunodeficiency. *Clin Pharmacokinet.* (2011) 50:405–14. doi: 10.2165/11587030-000000000-00000
32. Debes A, Bauer M, Kremer S. Tolerability and safety of the intravenous immunoglobulin Octagam: a 10-year prospective observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* (2007) 16:1038–47. doi: 10.1002/pds.1449
33. Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. representing PAGID (Pan-American Group for Immunodeficiency) and ESID (European Society for Immunodeficiencies). *Clin Immunol.* (1999) 93:190–7.
34. Orange JS, Belohradsky BH, Berger M, Borte M, Hagan J, Jolles S, et al. Evaluation of correlation between dose and clinical outcomes in subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *Clin Exp Immunol.* (2012) 169:172–81. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04594.x
35. U.S. Department of Health and Human Services FaDA, and Center for Biologics Evaluation and Research. *Guidance for Industry: Safety, Efficacy, and Pharmacokinetic Studies to Support Marketing of Immune Globulin Intravenous (human) as Replacement Therapy for Primary Humoral Immunodeficiency.* Jun-2008. Available online at: <http://www.gmp-compliance.org/guidemgr/files/IGVIMMUNO.PDF>
36. Octapharma Pharmazeutika Produktionsges. m.b.H. *Cutaquig(R) (Immunoglobulin (Human) Subcutaneous 16.5% Solution for Injection).* Canadian Product Monograph (2018).
37. CSL Behring. *HIZENTRA, Immune Globulin Subcutaneous (Human), 20% Liquid.* Canadian Product Monograph (2018).
38. Shire Pharma. *CUVITRU, Normal Immune Globulin (Human), 20% Solution for Subcutaneous Infusion.* Canadian Product Monograph (2018).
39. Suez D, Stein M, Gupta S, Hussain I, Melamed I, Paris K, et al. Efficacy, Safety, and pharmacokinetics of a novel human immune globulin subcutaneous, 20 % in patients with primary immunodeficiency diseases in North America. *J Clin Immunol.* (2016) 36:700–12. doi: 10.1007/s10875-016-0327-9
40. Burckbuchler V, Mekhloufi G, Giteau AP, Grossiord JL, Huille S, Agnely F. Rheological and syringeability properties of highly concentrated human polyclonal immunoglobulin solutions. *Eur J Pharm Biopharm.* (2010) 76:351–6. doi: 10.1016/j.ejpb.2010.08.002
41. Cilurzo F, Selmin F, Minghetti P, Adami M, Bertoni E, Lauria S, et al. Injectability evaluation: an open issue. *AAPS PharmSciTech.* (2011) 12:604–9. doi: 10.1208/s12249-011-9625-y

42. Haddad E, Berger M, Wang EC, Jones CA, Bexon M, Baggish JS. Higher doses of subcutaneous IgG reduce resource utilization in patients with primary immunodeficiency. *J Clin Immunol.* (2012) 32:281–9. doi: 10.1007/s10875-011-9631-6
43. Hernandez-Trujillo HS, Chapel H, Lo Re V, Notarangelo LD, Gathmann B, Grimbacher B, et al. Comparison of American and European practices in the management of patients with primary immunodeficiencies. *Clin Exp Immunol.* (2012) 169:57–69. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04588.x
44. Ballow M, Wasserman RL, Jolles S, Chapel H, Berger M, Misbah SA. Assessment of local adverse reactions to subcutaneous immunoglobulin (SCIG) in clinical trials. *J Clin Immunol.* (2017) 37:517–8. doi: 10.1007/s10875-017-0410-x

**Conflict of Interest Statement:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Kobayashi, Gupta, Melamed, Mandujano, Kobayashi, Ritchie, Geng, Atkinson, Rehman, Turpel-Kantor and Litzman. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_134

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☐, siden 1.2.2020      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Ny administrasjonsform så kun handelsnavnet plasseres nå. Alle legemidlene med samme virkestoff og tilhørende ATC-kode overføres 1.9.2020. Forenklet vurdering ok

## Saksnummer 16-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_136 Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddel for sjelden sykdom
- Nintedanib er en småmolekylær hemmer av tyrosinkinasene; blodplatederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR) alfa og beta, fibroblast vekstfaktorreseptor (FGFR) 1-3 og vaskulær endotel vekstfaktorreseptor (VEGFR) 1-3.
- Formulert som kapsler
- Foreligger en fase III studie (publiserte data i N Eng J Med, oktober 2019)
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

Faglig innspill om at pasientgruppen har betydelig behov for metoden. Haster å gjøre en metodevurdering.

Kjenner ikke til om det finnes etablerte alternativer til metoden eller om andre relevante metoder vil bli tilgjengelige. Såkalt etablert behandling eller observasjon gir ikke tilfredsstillende utkomme for pasientene. I overskuelig framtid er det også uvisst om det vil bli andre metoder tilgjengelig.

Samlet vurdering / prioritering: Ønskelig med en nasjonal metodevurdering.

##### Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene siden 01.02.2019.

Legemiddel overført til RHF-ene på bakgrunn av indikasjon idiopatisk lungefibrose (sjelden sykdom). Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar, bør metodevurderes.

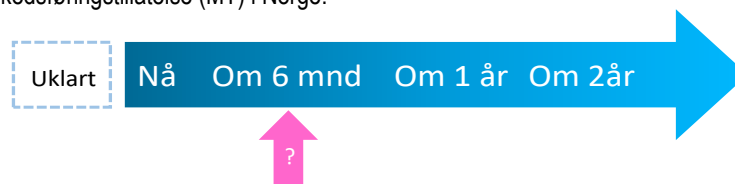


## Nintedanib (Ofev) til behandling av progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom

Type metode: Legemiddel  
Område: Luftveier  
Virkestoffnavn: Nintedanib  
Handelsnavn: Ofev  
ATC-kode: L01XE31  
MT søker/innehaver: Boehringer Ingelheim (1)  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

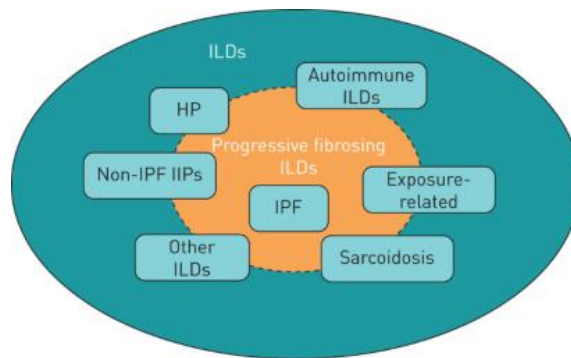
### Beskrivelse av den nye metoden

Nintedanib er en småmolekylær hemmer av tyrosinkinasene; blodplatederivert vekstfaktorreseptor (PDGFR) alfa og beta, fibroblast vekstfaktorreseptor (FGFR) 1-3 og vaskulær endotel vekstfaktorreseptor (VEGFR) 1-3. Nintedanib bindes kompetitivt til bindingsstet for adenosintrifosfat (ATP) på disse reseptorene og blokkerer overføring av intracellulære signaler involvert i proliferasjon, migrasjon og differensiering av lungefibroblaster og myofibroblaster. Nintedanib kan dermed virke antifibrotisk og redusere sykdomsprogresjonen ved progressiv kronisk fibroserende interstitiell lungesykdom (PF-ILD).

Nintedanib er allerede godkjent til behandling av idiopatisk lungefibrose (IPF) hos voksne (Ofev), og i kombinasjon med docetaxel til behandling av voksne med lokalavansert, metastatisk eller lokalt tilbakevendende ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) av typen adenokarsinom (tumorhistologi) etter kjemoterapi førstelinje (Vargatef) (1, 2). Nintedanib er formulert som kapsler.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Interstitiell lungesykdom (ILD) er en stor og heterogen gruppe parenkymale lungesykdommer, hvorav de fleste er klassifisert som sjeldne (3). En av de vanligste formene for ILD er idiopatisk pulmonær fibrose (IPF), som per definisjon er en progressiv, fibroserende ILD. Pasienter med andre typer kronisk fibroserende ILD har også risiko for å utvikle en progressiv fenotype (se figur). Disse inkluderer ikke-spesifikk interstitial pneumoni (NSIP), ikke-klassifiserbar idiopatisk interstitiell pneumoni, autoimmun ILD, kronisk sarkoidose, kronisk hypersensitivitets-pneumonitt (HP), asbestose, silikose m.fl. Basert på data fra 2001-2005 i Danmark (4), er det anslått en årlig insidens på 23-29 per 100 000 for PF-ILD når IPF pasienter er ekskludert.



### Dagens behandling

Pirfenidon og nintedanib er godkjent for behandling av IPF. Ingen behandlinger er godkjent for andre former for ILD (4).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2019\\_055/ID2015\\_003](#))

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (ref 6)

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (ref 1, 5)

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                  | Intervensjon                      | Kontrollgruppe | Utfallsmål                                                   | Studienavn og nummer* (fase)          | Tidsperspektiv resultater |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| Voksne over 18 år med progressiv fibroserende ILD (PF-ILD) unntatt IPF.<br><br>N=663 | 150 mg nintedanib 2 ganger daglig | Placebo        | Forverring i forsert vitalkapasitet (FVC) i løpet av 52 uker | <a href="#">NCT02999178</a><br>Fase 3 | August 2019               |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

### Hovedkilder til informasjon

1. Nintedanib: Ofev - Progressive fibrosing interstitial lung disease (PF-ILD) (oppdatert 19.02.2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 2019 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nintedanib/>
2. Ofev preparatomtale. European Medicines Agency. Hentet 11.10.2019 fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ofev-epar-product-information_no.pdf)
3. Cottin V, Wollin L, Fischer A, et al. Fibrosing interstitial lung diseases: knowns and unknowns. Eur Respir Rev 2019; 28: 180100 <https://doi.org/10.1183/16000617.0100-2018>.
4. European Lung white book, European Respiratory Society. Hentet 14.10.2019 fra <https://www.erswhitebook.org/chapters/interstitial-lung-diseases/>
5. [Nintedanib for progressive fibrosing interstitial lung disease](#). (2019). (Evidence Briefing NIHRIO ID 15059). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory
6. [Nintedanib for treating progressive fibrosing interstitial lung disease \[ID1599\]](#). (2019). (Proposed [GID-TA10520]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 02. oktober 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10520/documents>

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 15.11.2019 |
| Siste oppdatering           | 15.11.2019 |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_136

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansierungsansvar

Finansierungsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansierungsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2019      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansierungsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansierung:**

Legemiddel overført til RHF-ene på bakgrunn av indikasjon idiopatisk lungefibrose (sjelden sykdom). Ny indikasjon endrer ikke finansierungsansvar, bør metodevurderes

## Saksnummer 17-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_137 Isatuximab i kombinasjon med dexamethason og pomalidomid til behandling av myelomatose i 3. linje (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omfatter et nytt virkestoff.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddel for en sjelden sykdom
- Isatuximab er antatt indisert i kombinasjon med pomalidomid og dexamethason ved tilbakefall av myelomatose eller ved behandlingsresistent myelomatose i 3. linje.
- Foreligger en fase III, randomisert åpen studie. PFS-data presentert på ASCO juni 2019. studien er estimert avsluttet november 2020.
- Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist utgitt januar 2019, ny utgave ventes snart. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvar plassert hos RHF-ene fra 01.02.2020.

Definert som orphan drug, indikasjon myelomatose.



# Isatuximab i kombinasjon med dexamethason og pomalidomid til behandling av myelomatose i 3.linje

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft; Blod

Virkestoffnavn: Isatuximab

Handelsnavn:

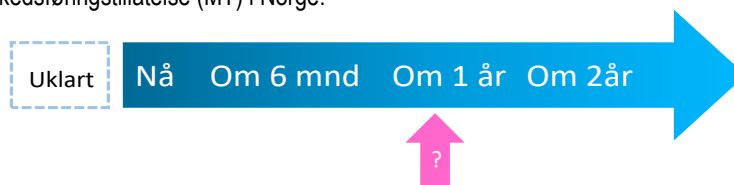
ATC-kode: foreligger ikke

MT søker/innehaver: Sanofi-Aventis group (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).

## Beskrivelse av den nye metoden

Isatuximab er et monoklonalt antistoff designet for behandling av kreft. Medikamentet binder seg til og blokkerer en reseptor (CD38) som er uttrykt på celleoverflaten ved en rekke blodkreftsykdommer. Ved å blokkere CD38 forventes isatuximab å aktivere kroppens eget immunforsvar og gi økt celledød, og dermed forsinke utviklingen av sykdommen. Isatuximab er antatt indisert i kombinasjon med pomalidomid og dexamethason ved tilbakefall av myelomatose eller ved behandlingsresistent myelomatose i 3.linje. Legemiddelet administreres intravenøst.

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose skyldes overproduksjon av plasmaceller; en undergruppe av hvite blodlegemer (B-lymfocytter) som produserer immunoglobuliner. Overskudd av plasmaceller i benmargen kan fortrenge normal produksjon av andre blodceller, og føre til lav blodprosent (anemi), lavt immunforsvar (økt risiko for infeksjoner) og lavt antall blodplater (økt blødningstendens). Karakteristisk ved myelomatose er også ubalanse mellom bennedbrytning og benoppbygging slik at man får områder med nedsatt benteitet, som kan gi bensjørhet og økt fare for brudd. Immunoglobulinene myelomcellene produserer kan gi avleiringer i ulike organer i kroppen med mulighet for organskade, for eksempel nyresvikt (3,4). I 2017 ble det diagnostisert 459 nye tilfeller av myelomatose i Norge, og er den nest vanligste blodkreftsykdommen. Median alder ved diagnosetidspunkt er 71 år (2013-2017). Prevalensen er oppgitt å være 2245 31.des.2017 (5).

## Dagens behandling

Behandlingsindikasjon foreligger først ved «symptomatisk myelomatose». Det vil si for eksempel skjelettsmerter eller tegn til organpåvirkning pga. sykdommen (anemi, infeksjonstendens, nyresvikt osv). Målet med behandlingen er økt sykdomskontroll, forlenget overlevelse og bedret livskvalitet. Sykdommen kan ikke kureres med dagens behandling. De fleste pasientene har gjentatte tilbakefall, som kan gjøre det utfordrende å finne egnet behandling over tid. I Norge er førstevalg for pasienter < 70 år høydose kjemoterapibehandling med støtte av egne stamceller (HMAS. Hos pasienter > 70 år eller hos dem som vurderes å ikke tåle høydosebehandlingen, er behandlingsmålet fortsatt forlenget overlevelse og bedret livskvalitet. Behandlingen består av ulike kombinasjonsregimer av immunmodulerende midler (Imid; bortezomid)), kortikosteroider og proteasomhemmere (PI; talidomid, lenalidomid)). Det finnes flere dokumenterte kombinasjoner (4). Mange pasienter får tilbakefall/progredierer eller er refraktære til både PI og Imid. For disse pasientene er det et sterkt behov for nye og bedre behandlingsmuligheter. I siste oppdatering av handlingsprogram for maligne blodsykdommer (4) er pomalidomid beskrevet som et nytt godkjent preparat for myelomatose som kan gis i kombinasjon med deksametason til voksne med residiverende og refraktær myelomatose som har fått >2 tidligere behandlingsregimer, inkl. lenalidomid og bortezomib, og har hatt sykdomsprogresjon ved forrige behandling.

## Status for dokumentasjon

### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger en relevant internasjonal metodevurdering (7)

### Metodevarsler

Det foreligger flere internasjonale metodevarsler(1,6)

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N=antall deltagere)                                                                                                                                                        | Intervensjon                                                                                                             | Kontrollgruppe                                                  | Utfallsmål                                                                                                                          | Studienavn og nummer* (fase)                                                  | Tidsperspektiv resultater                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Pasienter > 18 år diagnostisert med myelomatose, refraktær sykdom eller tilbakefall etter minst to tidligere behandlingslinjer (inkludert lenalinomid og en proteasom-hemmer) (N=307 (1)) | Isatuximab iv ukentlig i 4 uker, deretter hver 2.uke i kombinasjon med Dexamethason og Pomalidomide i 28 dagers sykklus. | Pomalidomin og Dexamethason i kombinasjon (standard behandling) | Primært endepunkt: Progresjonsfri overlevelse (PFS)<br><br>Sekundære endepunkter: Total responsrate (ORR) og total overlevelse (OS) | <a href="#">NCT02990338</a><br>ICARIA MM<br>Fase III, randomisert åpen studie | PFS- data presentert på ASCO juni 2019 (1)<br>Estimert avsluttet november 2020. |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

## Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                      |
|----------------------------------------|-------------------------------------|----------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Nytt virkestoff      |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny bivirkningsprofil |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                      |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                      |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                      |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                      |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                      |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                      |

## Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

## Hovedkilder til informasjon

1. Isatuximab (8.aug 2019) Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 8.10.2019. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/isatuximab/>
2. EMA . Hentet 8.10.2019. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-august-2019\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/applications-new-human-medicines-under-evaluation-chmp-august-2019_en.pdf)
3. Myelomatose.onkologisk oppslagsverk. (Oppdatert 25.02.2019) Hentet 11.10.2019 fra <http://oncolex.no/Myelomatose>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer (oppdatert sept 2018). Helsedirektoratet.no
5. Cancer in Norway 2017. Hentet fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2017/>
6. [Isatuximab in Addition to Pomalidomide and Dexamethasone for Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma](#). (2018). (Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 13464). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Briefing.
7. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10448/documents>. Hentet 10.10.2019

Dato for første publisering  
Siste oppdatering

DDMMYYYY  
DDMMYYYY

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_137

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist utgitt januar 2019, ny utgave ventes snart.

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn: Bente Bryhn

E-post:

Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2020      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Definert som orphan drug, indikasjon myelomatose

## Saksnummer 18-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_138 Aminolevulinsyre i fotodynamisk terapi av aktinisk keratose (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Metodevarselet omhandler indikasjonsutvidelse for aminolevulinsyre (Ameluz) til behandling av mild til moderat aktinisk keratose på ekstremiteter, torso og hals.
- Metoden er til bruk på huden, med påfølgende lysbehandling (rødt lys eller dagslys).
- Aktinisk keratose, også kalt solar keratose, er benigne hudsvulster som utvikles i solskadet hud.
- Usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Foreligger tre fase III studier hvorav to er ferdigstilte.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

Faglig innspill om at fotodynamisk terapi (PDT) brukes regelmessig i behandling av solare keratoser, også på truncus og ekstremiteter. Metoden har økende anvendelse.

Det synes å foreligge god evidens for effekt og sikkerhet også for behandling av aktiniske keratoser på truncus og ekstremiteter. Preparatet har i stor grad vært brukt off-label på indikasjonen.

PDT er en foretrukket metode ved affeksjon av større felt og gir lite morbiditet. Metoden er derfor godt egnet til behandling av eldre pasienter med komorbiditet, som utgjør en stor gruppe.

Samlet vurdering / prioritering: Ønskelig med en nasjonal metodevurdering.

##### Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017. Overført til RHF-ene fra folketrygden på bakgrunn av bruksområde basalellecancer. Ny indikasjon endrer ikke dette siden delt finansieringsansvar for samme legemiddel ikke er teknisk mulig.



## Aminolevulinsyre i fotodynamisk terapi av aktinisk keratose

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft; hud

Virkestoffnavn: 5-aminolevulinsyre

Handelsnavn: Ameluz

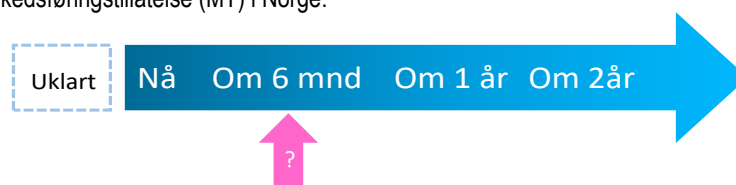
ATC-kode: L01XD04

MT søker/innehaver: Biofrontera Bioscience GmbH

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering av det Europeiske Legemiddelverket (EMA) (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Etter lokal applikasjon av 5-aminolevulinsyre (ALA) metaboliseres stoffet til protoporfyrin IX (PpIX), en fotoaktiv forbindelse som akkumuleres intracellulært i de behandlede aktiniske keratose- og basalcellekarsinomlesjonene. Protoporfyrin IX aktiveres ved belysning med rødt lys med egnet bølgelengde og energi. I nærvær av oksygen dannes reaktive oksygenforbindelser. Sistnevnte forårsaker skade på cellekomponenter og ødelegger til slutt målcellene.

Ameluz er fra tidligere indisert til:

- Behandling av mild til moderat aktinisk keratose i ansiktet og i hodebunnen (Olsen grad 1 til 2) og av feltkanserisering hos voksne.
- Behandling av overfladisk og/eller nodulært basalcellekarsinom som ikke er egnet for kirurgisk behandling på grunn av mulig behandlingsrelatert morbiditet og/eller dårlig kosmetisk utfall hos voksne.

Dette varslat omhandler indikasjonsutvidelse for aminolevulinsyre (Ameluz) til behandling av mild til moderat aktinisk keratose på ekstremiteter, torso og hals.

Ameluz er til bruk på huden, med påfølgende lysbehandling (rødt lys eller dagslys). (2)

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Aktinisk keratose, også kalt solar keratose, er benigne hudsvulster som utvikles i solskadet hud. De viser seg som symptomfri fargeforandring eller utvekst i huden på solesponerte områder med alt fra én til mange lesjoner. Det er en økende forekomst med grad av solesponering og økende alder. Forekomst i Nord-Europa er ca. 11 – 30 % blant voksne/eldre. I en studie fra Nederland fant man ved klinisk undersøkelse aktinisk keratose hos 38 % blant personer eldre enn 50 år. Det er estimert at 60 % av alle predisponerte personer som er eldre enn 40 år har minst én aktinisk keratose. Tilstanden er vanligere blant menn (3). Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Pasienten bør beskytte seg mot ytterligere solskade ved bruk av solbeskyttelse (klær eller solkrem)(3,4).

De vanligste behandlingsformene er kryoterapi, lokalbehandling med medikament eller fotodynamisk behandling. Ved enkeltlesjoner er kryobehandling eller fotodynamisk behandling vanlige førstevalg. Ved mer utbredte forandringer brukes oftest medikamentell behandling eller fotodynamisk behandling. (3)

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Ingen relevante identifisert

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter –internasjonale

Det er registrert minst en relevant systematisk oversikt. (5,6)

Ingen relevante pågående prosjekter eller metodevurderinger er identifisert.

#### Metodevarsler

Ingen relevante identifisert.

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                | Intervensjon                                         | Kontrollgruppe                      | Utfallsmål                                                                                                            | Studienavn og<br>nummer* (fase)                      | Tidsperspektiv<br>resultater  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------|
| N=56<br>Voksne pasienter<br>(≥ 18 år og ≤ 85 år)<br>med minimum 4 – 10<br>lesjoner ihht. Olsen.                    | Aminolevulinsyre<br>(Ameluz)                         | Placebo                             | Klinisk<br>vurdering (total<br>lesion<br>clearance (%))<br>ved 12 uker<br>etter siste<br>fotodynamiske<br>behandling. | EudraCT <a href="#">2017-000486-72</a><br>(Fase III) | Ferdig                        |
| N=137<br>Voksne pasienter<br>(≥ 18 år) med<br>«symmetriske»<br>aktiniske keratoser                                 | Aminolevulinsyre<br>(5-ALA),<br>fotodynamisk terapi  | Kryoterapi med<br>flytende nitrogen | Klinisk<br>evaluering av<br>behandlet<br>område, smerte<br>(VAS score) og<br>kosmetiske<br>resultater                 | <a href="#">NCT01459393</a><br>(Fase III)            | Ingen resulater<br>foreligger |
| N=87<br>Voksne pasienter<br>(≥ 18 år og ≤ 85 år)<br>med 4 – 8 lesjoner av<br>mild til moderat<br>aktinisk keratose | Aminolevulinsyre<br>(Ameluz),<br>fotodynamisk terapi | Placebo                             | Klinisk<br>vurdering av<br>respons ved 12<br>uker etter siste<br>fotodynamiske<br>behandling.                         | <a href="#">NCT01966120</a><br>(Fase III)            | Ferdig                        |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                               |

### Hovedkilder til informasjon

1. <https://www.bloomberg.com/press-releases/2019-09-17/biofrontera-files-label-extension-for-ameluz-in-eu-to-include-treatment-of-actinic-keratosis-on-extremities-and-trunk-neck>
2. Preparatomtale for Ameluz. Hentet 22.10.2019 fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ameluz-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ameluz-epar-product-information_no.pdf)
3. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Hentet 22.10.2019 fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/aktinisk-keratose/>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Hentet 22.10.2019 fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram>
5. Patel G, et al. (2014). Efficacy of photodynamic therapy vs other interventions in randomized clinical trials for the treatment of actinic keratoses: a systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol, 150(12):1281-1288.
6. Gupta AK, et al. (2012). [Interventions for actinic keratoses](#). Cochrane Database Syst Rev, (12), CD004415.

|                             |            |
|-----------------------------|------------|
| Dato for første publisering | 15.11.2019 |
| Siste oppdatering           | 15.11.2019 |

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_138

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.5.2017      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Overført til RHF-ene fra folketrygden på bakgrunn av bruksområde basalcellecarcinom. Ny indikasjon endrer ikke dette siden delt finansieringsansvar for samme legemiddel ikke er teknisk mulig

## Saksnummer 19-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_139 Bupivakain til behandling av akutte smerter (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omfatter et kjent, eksisterende virkestoff, men i en ny formulering.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Har MT i USA.
- Bupivakain er allerede godkjent i Norge til bruk ved nerveblokader der lang varighet er ønskelig, f.eks. ved postoperativ smertelindring og epiduralanestesi.
- Den nye metoden skal administreres lokalt i/rundt operasjonssåret (infiltrasjon) i forbindelse med kirurgiske prosedyrer og gir smertelindring i den postoperative fasen. Den nye formuleringen kan potensielt gi forlenget frigivelse av bupivakain og dermed ha forlenget virketid.
- Foreligger syv fase III studier hvor alle er avsluttet.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

**Innspill fra Sykehusinnkjøp HF:** Ingen.

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt-Norge RHF:

Ingen innspill.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene fra 01.02.2020. Kun spesifikt handelsnavn (ikke hele virkestoffet) plasseres hos RHF-ene på bakgrunn av administrasjonsmåte direkte i operasjonssåret.

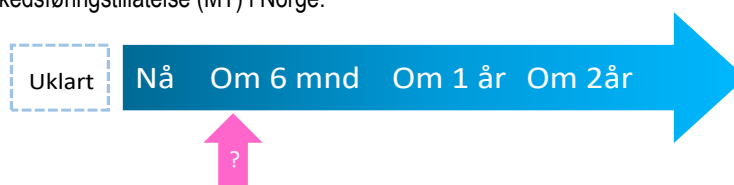


## Bupivakain til behandling av akutte smerter

Type metode: Legemiddel  
Område: Anestesiologi; Kirurgi  
Virkestoffnavn: Bupivakain  
Handelsnavn: -  
ATC-kode: N01BB01  
MT søker/innehaver: Pacira (1)  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et kjent, eksisterende virkestoff, men i en ny formulering. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden har vært vurdert av US Food and Drug Administration (FDA) og har MT i USA (1,2).

### Beskrivelse av den nye metoden

Den nye metoden består av et lokalanestetikum av amidtypen, bupivakain. I likhet med andre lokalanestetika fører bupivakain til reversibel blokkering i overføring av nerveimpulser ved å hindre at natriumioner passerer gjennom nervemembranen. Man tror at lokalanestetika av amidtypen virker i nervemembranens natriumkanaler. Bupivakain er allerede godkjent i Norge til bruk ved nerveblokader der lang varighet er ønskelig, f.eks. ved postoperativ smertelindring og epiduralanestesi (3).

Den nye metoden skal administreres lokalt i/rundt operasjonssåret (infiltrasjon) i forbindelse med kirurgiske prosedyrer og gir smertelindring i den postoperative fasen. Den nye formuleringen kan potensielt gi forlenget frigivelse av bupivakain og dermed ha forlenget virketid (1,2).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Smerte kan defineres som «en ubehagelig sensorisk og emosjonell opplevelse som assosieres med vevsødeleggelse eller beskrives som dette», slik det kommer til uttrykk i International Association for the Study of Pain's definisjon. Det er mange forskjellige måter å klassifisere smerte på. En måte er å skille mellom akutt og langvarig smerte, der kreftrelatert smerte kommer i en egen kategori. En annen måte er å gjøre en mekanismeorientert klassifisering og skille mellom nociseptive, nevropatiske og idiopatiske smertetilstander. Nociseptive smerter skyldes stimulering av smertereseptorer (nociseptorer) i forbindelse med vevsødeleggelse eller stimuli fra en prosess som kan føre til vevsødeleggelse. Smerten kan skyldes direkte mekanisk stimulering av nociseptorer eller stimulering via kjemiske substanser som produseres i vevet pga. skaden eller den potensielle vevsødeleggelsen. Nociseptive smerter kan deles inn i somatiske og viscerale smerter. Somatiske nociseptive smerter kommer raskt og er ofte kraftige og vellokaliserte, som etter stikk eller kutt i huden. Viscerale nociseptive smerter fra indre organer kommer langsommere, oppleves verkende, er diffuse og vanskelige å lokalisere, ofte med smerte referert til kroppens overflate (som ved myokardinfarkt) (4). Vi kjenner ikke til nøyaktig antall pasienter aktuelle for metoden.

### Dagens behandling

Målet for smertebehandling er å lindre smerten og bedre pasientens livskvalitet. Nociseptive smerter lindres vanligvis av ikke-opioide og opioide analgetika gitt systemisk. Ved større skader og etter større kirurgi kan imidlertid perifere eller neuraksiale blokader som epidural være nødvendig for å gi tilstrekkelig lindring, særlig av dynamisk (bevegelsesutløst) smerte.

Ved lette til moderate smerter gir paracetamol, ikke-steroid anti-inflammatoriske legemidler (NSAID), lokal behandling med NSAID, lokalanestetika, immobilisering, elevasjon og nedkjøling oftest god lindring. Ikke-opioide analgetika kan gi tilstrekkelig analgesi ved mindre kirurgiske inngrep, og paracetamol og NSAID gir både sentral og perifer analgetisk effekt og reduserer opioidbehovet betydelig etter større operasjoner. Lokal- eller regionalanestetiske teknikker gjør det også mulig for pasienten å være helt eller delvis smertefri i oppvåkningsfasen og det postoperative forløp. Sårinfiltrasjon med lokalanestetikum (bupivakain eller ropivakain) reduserer opioidbehovet, spesielt ved inngrep i lysken, tonsillektomier og plastikkirurgiske inngrep. Forutsetningen er infiltrasjon også i dypere lag. Opioid analgetika er indisert ved akutte sterke smerter, f. eks.

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

postoperativt. Disse kan inndeles i svakere (kodein, tramadol) og sterkere opioider (alfentanil, buprenorfin, fentanyl, hydromorfon, ketobemidon, metadon, morfin, oksykodon, petidin, remifentanil, sufentanil, tapentadol). Den individuelle responsen på disse legemidlene er sterkt varierende. Dosering og regime må derfor nøye tilpasses behovet hos den enkelte pasient og justeres etter respons (smertelindring og bivirkninger). Opioidene skal som hovedregel brukes mot akutte, sterke smerter og kreftrelaterte smerter, og terskelen bør være svært høy for å fortsette opioidbehandling utover 1-2 uker etter skader og operasjoner (4-6).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen (smertebehandling), men med et annet virkestoff (se Nye metoder ID2017\_074).

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger en rekke internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7-17).

##### Metodevarsler

- Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1).
- Det foreligger også et norsk metodevarsel om metoden (smertebehandling), men med andre virkestoffer (bupivakain i kombinasjon med meloksikam) (18).

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                                  | Intervensjon                                         | Kontrollgruppe                   | Utfallsmål                                                                                            | Studienavn og<br>nummer* (fase)             | Tidsperspektiv<br>resultater |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------|
| Pasienter (≥18 år)<br>som gjennomgikk<br>kirurgisk prosedyre<br>med lokalanestesi ved<br>utskifting av kneledd<br>(TKA) (N=245)                      | Bupivakain<br>(liposom-<br>formulering)<br>(SKY0402) | Bupivakain HCl<br>(Marcain) (IR) | Primært utfallsmål:<br>smertelindring over<br>72 timer, målt ved<br>hjelp av NRS-A                    | NCT00745290,<br>SIMPLE TKA 311,<br>Fase III | Avsluttet februar<br>2009    |
| Pasienter (≥18 år)<br>som gjennomgikk<br>kirurgisk prosedyre<br>med lokalanestesi ved<br>fjerning av hemoroider<br>(N=189)                           | Bupivakain<br>(liposom-<br>formulering)              | Placebo                          | Primært utfallsmål:<br>smertelindring over<br>72 timer, målt ved<br>hjelp av NRS-R                    | NCT00890721,<br>SKY0402C316,<br>Fase III    | Avsluttet<br>november 2009   |
| Pasienter (≥18 år)<br>som gjennomgikk<br>kirurgisk prosedyre<br>med lokalanestesi ved<br>korreksjon av<br>stortåledd (N=193)                         | Bupivakain<br>(liposom-<br>formulering)              | Placebo                          | Primært utfallsmål:<br>smertelindring over<br>24 timer, målt ved<br>hjelp av NRS-R                    | NCT00890682,<br>SKY0402C317,<br>Fase III    | Avsluttet<br>november 2009   |
| Pasienter (≥18 år)<br>som gjennomgikk<br>kirurgisk prosedyre<br>med lokalanestesi ved<br>tanntrekking (N=166)                                        | Bupivakain<br>(liposom-<br>formulering)              | Placebo                          | Primært utfallsmål:<br>smertelindring over<br>48 timer, målt ved<br>hjelp av NRS-R                    | NCT02517905<br>402-C-329,<br>Fase III       | Avsluttet februar<br>2016    |
| Pasienter (≥18 år)<br>som gjennomgikk<br>kirurgisk prosedyre<br>med regionalanestesi<br>ved lungekirurgi<br>(posterolateral<br>thoracotomia) (N=191) | Bupivakain<br>(liposom-<br>formulering)              | Placebo                          | Primært utfallsmål:<br>smertelindring over<br>72 timer, målt ved<br>hjelp av NRS-R                    | NCT01802411,<br>402-C-322,<br>Fase III      | Avsluttet<br>desember 2013   |
| Pasienter (≥18 år)<br>som gjennomgikk<br>kirurgisk prosedyre<br>med regionalanestesi<br>ved utskifting av<br>kneledd (TKA)<br>(N=232)                | Bupivakain<br>(liposom-<br>formulering)              | Placebo                          | Primært utfallsmål:<br>smertelindring over<br>72 timer, målt vha.<br>VAS smerte-<br>intensitets score | NCT02713178,<br>402-C-326,<br>Fase III      | Avsluttet juli 2017          |

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

|                                                                                                                                 |                                         |         |                                                                                                       |                                        |                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|
| Pasienter (≥18 år)<br>som gjennomgikk<br>kirurgisk prosedyre<br>med regionalanestesi<br>ved skulderkirurgi<br>(TSA/RCR) (N=156) | Bupivakain<br>(liposom-<br>formulering) | Placebo | Primært utfallsmål:<br>smertelindring over<br>48 timer, målt vha.<br>VAS smerte-<br>intensitets score | NCT02713230,<br>402-C-327,<br>Fase III | Avsluttet juli 2017 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|---------------------|

IR: Immediate release; NRS-A: Numeric Rating Scale of pain intensity scores with activity; NRS-R: Numeric Rating Scale of pain intensity scores at rest; RCR: Rotator Cuff Repair; TKA: total knee arthroplasty; TSA: Total Shoulder Arthroplasty; \*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |                                    |
|----------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> | Ny formulering av kjent virkestoff |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |                                    |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |                                    |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |                                    |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |                                    |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |                                    |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |                                    |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |                                    |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                               |

#### Hovedkilder til informasjon

- 1) Bupivacaine: Exparel - Postoperative pain. (18. desember 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bupivacaine/>
- 2) Bupivacaine - EMEA/H/C/004586. EMA. (24.06.2019). Tilgjengelig fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-june-2019-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-june-2019-meeting_en.pdf)
- 3) Preparatomtale - Marcain injeksjonsvæske (bupivakain). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-05745.pdf>
- 4) Smerter (T20). Norsk legemiddelhåndbok. (22.01.2019). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T20>
- 5) Postoperativ smertebehandling (T22.4.1). Norsk legemiddelhåndbok. (19.01.2016). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T22.4.1>
- 6) Retningslinjer for smertelindring. Den norske legeforening. 2009. Tilgjengelig fra: <https://legeforeningen.no/PageFiles/44914/Retningslinjer%20smertebehandling%20dnlf.pdf>
- 7) Abildgaard JT, et al. (2019). Clinical Efficacy of Liposomal Bupivacaine: A Systematic Review of Prospective, Randomized Controlled Trials in Orthopaedic Surgery. JBJS Rev. 7(7), e8. Tilgjengelig fra: <https://insights.ovid.com/crossref?an=01874474-201907000-00006>
- 8) Kolade O, et al. (2019). Efficacy of liposomal bupivacaine in shoulder surgery: a systematic review and meta-analysis. J Shoulder Elbow Surg. 28(9), 1824-1834. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1058274619303246>
- 9) Liu Y, et al. (2019). The efficacy of liposomal bupivacaine compared with traditional peri-articular injection for pain control following total knee arthroplasty: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. BMC Musculoskeletal Disord. 20(1), 306. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6599357/>
- 10) Yayac M, et al. (2019). The Efficacy of Liposomal Bupivacaine Over Traditional Local Anesthetics in Periarticular Infiltration and Regional Anesthesia During Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Arthroplasty. 34(9), 2166-2183. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883540319304140>
- 11) Zhao B, et al. (2019). The efficacy of local liposomal bupivacaine infiltration on pain and recovery after Total Joint Arthroplasty: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 98(3), e14092. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6370122/>
- 12) Kendall MC, et al. (2018). Liposome Bupivacaine Compared to Plain Local Anesthetics to Reduce Postsurgical Pain: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Pain Res Treat. 2018, 5710169. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6077608/>
- 13) Raman S, et al. (2018). Systematic review and meta-analysis of the efficacy of liposomal bupivacaine in colorectal resections. J Drug Assess. 7(1), 43-50. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032011/>
- 14) Sun H, et al. (2018). Do liposomal bupivacaine infiltration and interscalene nerve block provide similar pain relief after total shoulder arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. J Pain Res. 11, 1889-1900. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6151095/>
- 15) Yu ZX, et al. (2018). Effectiveness of liposome bupivacaine for postoperative pain control in total knee arthroplasty: A PRISMA-compliant meta-analysis of randomized controlled trials. Medicine (Baltimore). 97(13), e0171. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5895431/>
- 16) Hamilton TW, et al. (2017). Liposomal bupivacaine infiltration at the surgical site for the management of postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. (8), CD011419. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011419.pub2/full>
- 17) Ma TT, et al. (2017). Liposomal bupivacaine versus traditional bupivacaine for pain control after total hip arthroplasty: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 96(25), e7190. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5484209/>
- 18) Bupivakaine/meloksikam til lokal behandling av postoperativ smerte. Metodevarsel LM nr 116 2019. (15.11.2019). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/bupivakaine-meloksikam-til-lokal-behandling-av-postoperativ-smerte>

Dato for første publisering 13.12.2019  
Siste oppdatering 18.12.2019

Folkhelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslere om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_139

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 1.2.2020 NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Kun spesifikt handelsnavn (ikke hele virkestoffet) plasseres hos RHF-ene på bakgrunn av administrasjonsmåte direkte i operasjonssåret

## Saksnummer 20-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_140 Guselkumab (Tremfya) til behandling av psoriasisartritt (Metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Oppløsning til injeksjon i ferdigfylt sprøyte/penn, og gis som injeksjon under huden (subkutan)
- Foreligger to pågående fase III studier hvorav en er estimert avsluttet november 2019 (foreligger ikke resultater ennå) og den andre i desember 2020.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

##### Helse Vest RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

##### Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene siden 15.09.2017. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar, forenklet vurdering tilstrekkelig.



## Guselkumab (Tremfya) til behandling av psoriasisartritt

Type metode: Legemiddel

Område: Revmatologi

Virkestoffnavn: Guselkumab

Handelsnavn: Tremfya

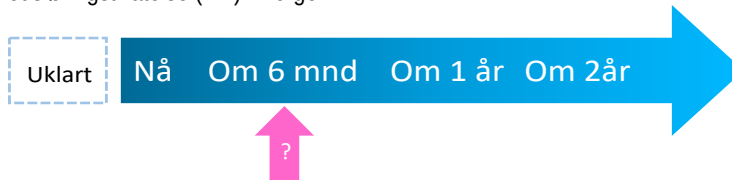
ATC-kode: L04AC16

MT søker/innehaver: Janssen-Cilag AS (1)

Finansieringsansvar: Specialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

### Beskrivelse av den nye metoden

Psoriasisartritt er en autoimmun, inflammatorisk sykdom, noe som betyr at immunforsvaret angriper kroppens eget vev. Guselkumab er et biologisk legemiddel som hemmer interleukin (IL)-23. IL-23 er et regulerende cytokin som påvirker differensiering, ekspansjon og overlevelse av bestemte immunceller som er kilder til effektorcytokiner som bidrar til inflammatoriske sykdommer. Selektiv blokade av IL-23 er vist å normalisere produksjon av disse cytokinene, og kan slik virke dempende på immunforsvaret ved autoimmune sykdommer. (2)

Tremfya er allerede indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling (2). Indikasjonsutvidelsen antas å gjelde voksne pasienter med aktiv psoriasisartritt (PsA) (1). Preparatet leveres som oppløsning til injeksjon i ferdigfylt sprøyte/ penn, og gis som injeksjon under huden (subkutan).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasisartritt (PsA) er en autoimmun, inflammatorisk leddsykdom som kan oppstå hos pasienter med psoriasis i hud. Det finnes flere undergrupper av psoriasisartritt, og alle inngår i gruppen av revmatiske sykdommer kalt spondyloartritt. Pasientene opplever inflammasjon, smerter og stivhet i ledd og senefester (3). Det antas at mellom 2-4% av Norges befolkning har psoriasis i hud, og at 0,1-0,2 % har psoriasisartritt (4).

### Dagens behandling

Det finnes for tiden ingen nasjonale retningslinjer for bruk av biologiske legemidler i behandling av PsA. Behandlingen har imidlertid fellestrekk med de retningslinjer som brukes ved revmatoid artritt og aksial spondyloartritt. Anti-inflammatorisk behandling med NSAID utgjør basisen i den symptommodifiserende terapien. Blant sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) er det særlig aktuelt med sulfasalazin og metotreksat. Biologiske legemidler av typen TNF- $\alpha$ -blokkerende legemidler samt interleukin-12/23-hemmerne er aktuelle hos pasienter som har aktiv sykdom og som ikke har respondert på syntetiske DMARDs. Lokale glukokortikoidinjeksjoner er viktig ved lokale leddinflammasjoner. (3)

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon, se Nye metoder [ID2017\\_065](#).

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer, se Nye metoder [ID2017\\_108](#), [ID2017\\_084](#), [ID2017\\_017](#) og [ID2015\\_024](#).

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (5)

## Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (6).

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall<br>deltagere)                                                                                                                                                       | Intervensjon                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Kontrollgruppe                                                                             | Utfallsmål                                                         | Studienavn og<br>nummer* (fase)                         | Tidsperspektiv<br>resultater                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Pasienter ≥18 år<br>med aktiv PSA til<br>tross for tidligere<br>behandling med<br>ikke-biologisk<br>DMARD, apremilast<br>og/eller NSAID<br><br>(n=383)                                       | Gruppe 1:<br>Guselkumab 100 mg<br>subkutant (SC)<br>en gang hver 4. uke<br>(q4w) fra uke 0-48<br><br>Gruppe 2:<br>Guselkumab 100 mg<br>SC ved uke 0 og 4,<br>deretter guselkumab<br>og placeboinjeksjoner<br>annenhver gang<br>q4w til uke 48<br>(guselkumab q8w)<br><br>Gruppe 3:<br>Placebo SC<br>q4w fra uke 0-20,<br>guselkumab 100 mg<br>SC q4w uke 24-48    | Placebokontrollert<br>periode fra uke 0 til<br>uke 24 (jf. gruppe 3<br>under intervensjon) | Primært:<br>Andel som<br>oppnår<br>ACR20-<br>respons ved<br>uke 24 | Discover-1<br><a href="#">NCT03162796</a><br><br>Fase 3 | Pågående,<br>estimert avsluttet<br>november 2019 |
| Pasienter ≥18 år<br>med aktiv PSA til<br>tross for tidligere<br>behandling med<br>ikke-biologisk<br>DMARD, apremilast<br>og/eller NSAID,<br>naive til biologisk<br>behandling<br><br>(n=741) | Gruppe 1:<br>Guselkumab 100 mg<br>subkutant (SC)<br>en gang hver 4. uke<br>(q4w) fra uke 0-100<br><br>Gruppe 2:<br>Guselkumab 100 mg<br>SC ved uke 0 og 4,<br>deretter guselkumab<br>og placeboinjeksjoner<br>annenhver gang<br>q4w til uke 100<br>(guselkumab q8w)<br><br>Gruppe 3:<br>Placebo SC<br>q4w fra uke 0-20,<br>guselkumab 100 mg<br>SC q4w uke 24-100 | Placebokontrollert<br>periode fra uke 0 til<br>uke 24 (jf. gruppe 3<br>under intervensjon) | Primært:<br>Andel som<br>oppnår<br>ACR20-<br>respons ved<br>uke 24 | Discover-2<br><a href="#">NCT03158285</a><br><br>Fase 3 | Pågående,<br>estimert avsluttet<br>desember 2020 |
|                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                            |                                                                    |                                                         |                                                  |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- |                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Annet ☐

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering ☒ Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering  
Fullstendig metodevurdering ☐

#### Hovedkilder til informasjon

1. Guselkumab; Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 19. november 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/guselkumab/>
2. Preparatomtale Tremfya; Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tremfya-epar-product-information_no.pdf)
3. Psoriasisartritt; Norsk Legemiddelhåndbok [oppdatert 06. mars 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T17.1.3.2>
4. Madland TM. Psoriasisartritt. Norsk Epidemiologi 2008; 18 (1): 16-20
5. Lu C, et al. (2019). [Comparative efficacy and safety of targeted DMARDs for active psoriatic arthritis during induction therapy: A systematic review and network meta-analysis](#). *Semin Arthritis Rheum*. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.06.001.
6. [Guselkumab for active psoriatic arthritis](#). (2019). (Evidence Briefing NIHRIO ID 10982). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory.

Dato for første publisering 13.12.2019  
Siste oppdatering 13.12.2019

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_140

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

**1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?**  
(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

**2. Helsedirektoratet ser**

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

**Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:**

**3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:**

Navn:  
E-post:  
Tlf.:

**4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):**

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

**5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?**

JA ☒, siden 15.9.2017      NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar, forenklet vurdering tilstrekkelig

## Saksnummer 21-20 Oppsummering fra sekretariatet

### **ID2019\_144 Anakinra (Kineret) til behandling av familiær middelhavsfeber (FMF). Indikasjon II (metodevarsel)**

#### **Kort om metoden fra metodevarslet:**

- Indikasjonsutvidelse
- Antas at indikasjonen blir som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin
- Anakinra er en human interleukin -1 reseptorantagonist.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Status i USA er ikke kjent.
- Familiær middelhavsfeber er en sjelden, arvelig bindevevssykdom som kjennetegnes av sporadiske anfall av feber og betennelser i kroppens store bindehinner.
- Det foreligger resultat fra den antatt viktigste studien (fase III) for vurdering av metoden.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet vurdering

#### **Innspill fra fagmiljø (hele innspillet vedlagt);**

- Innspill fra Drammen sykehus, Vestre Viken HF
- Kolkisin har effekt hos mange, men slett ikke det fleste med FMF. Om lag 10% har ikke eller mangelfull effekt av kolkisin. Har i mange år (siden 2010) benyttet anakinra som har moderat til god effekt. Allikevel står vi i igjen med noen pasienter som kolkisin- og anakinraresistent FMF. Noen av disse pasienter er helt invalidisert av kroniske smerter.
- Metoden er aktuell for spesialisthelsetjenesten og her bør og må kostbar behandling ved FMF iverksettes.
- Ønskelig at følgende fire behandlingsalternativer vurderes;
  1. Canakinumab
  2. TNF-alfahemmere (etanercept, infliximab)
  3. IL-6 hemmer (tocilizumab)
  4. Tofacitinib.

#### **Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen**

#### **Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:**

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen

#### **Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen vedlagt):**

Retningslinjesekretariatet:

- Berører ingen eksisterende nasjonale handlingsprogram.
- Ser behov for en forenklet vurdering.

Finansieringsdivisjonen:

- Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 01.06.2016.
- Ny indikasjon, forenklet vurdering tilstrekkelig.
- Bør vurderes om det skal bestilles metodevurdering av canakinumab for samme indikasjon.

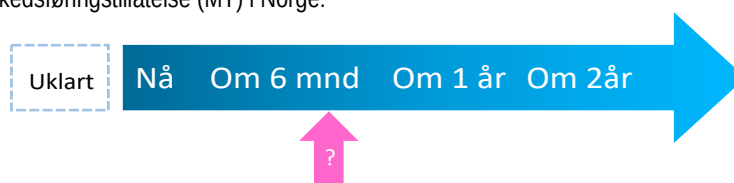


## Anakinra (Kineret) til behandling av familiær middelhavsfeber

Type metode: Legemiddel  
Område: Muskel og skjelett, Revmatologi  
Virkestoffnavn: anakinra  
Handelsnavn: Kineret  
ATC-kode: L04AC03 (Interleukin inhibitors)  
MT søker/innehaver: Swedish Orphan biovitrum (1)  
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA)(2). Status i USA er ikke kjent.

### Beskrivelse av den nye metoden

Anakinra er en human interleukin (IL)-1 reseptorantagonist (r-metHuIL-1ra) produsert i Escherichia coli-celler ved rekombinant DNA-teknikk. IL-1 er et sentralt pro-inflammatorisk cytokin som er involvert i mange cellulære responser. Anakinra hemmer aktiviteten til IL-1 $\alpha$  og IL-1 $\beta$  ved kompetitiv binding til IL-1 type I reseptor (IL-1RI) og kan dermed redusere den inflammatoriske tilstanden.

Anakinra er fra før indisert i kombinasjon med metotreksat, for behandling av symptomer hos voksne med revmatoid artritt (RA) som ikke oppnår tilstrekkelig effekt med metotreksat alene, for cryopyrinassosierte periodiske syndromer (CAPS), og Stills sykdom. Dette metodevarselet omfatter en antatt indikasjonsutvidelse som monoterapi eller i kombinasjon med kolkisin hos pasienter med familiær middelhavsfeber (FMF). Anakinra administreres som injeksjon og doseres som oppløsning i ferdigfylt sprøyte (1).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

FMF er en sjelden, arvelig bindevevssykdom som kjennetegnes av sporadiske anfall av feber og betennelser i kroppens store bindehinner. Anfallene varer som regel 1-3 dager med symptomfrie perioder mellom. Anfallsfrekvensen varierer fra ukentlig til månedlig mellom hvert anfall. Sykdommen rammer først og fremst etniske grupper i Midtøsten og de østlige deler av Middelhavet. Det kan være vanskelig å påvise genfeilen som står bak, og sykdommen er ofte en utelukkingsdiagnose. Ubehandlet kan sykdommen føre til renal amyloidose (3,4). Tilstanden er svært sjelden i Norge, men kan forekomme hos innvandrere fra Middelhavsområdet.

### Dagens behandling

Kolkisin er effektivt for 90 - 95 % av pasientene og reduserer risiko for amyloidose. Behandlingen benyttes både ved anfall og profylaktisk og må kontinuieres på livstid. Hos pasienter hvor kolkisin ikke hindrer feberanfall brukes anakinra allerede i dag. Et annet alternativ er canakinumab. I motsetning til kolkisin har canakinumab indikasjon til behandling av FMF (4).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2017\\_063](#))

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5)

#### Metodevarsler

Ingen relevante identifisert

### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall deltagere)                                                                                                                                | Intervensjon                                                       | Kontrollgruppe                                                    | Utfallsmål                                                       | Studienavn og<br>nummer* (fase) | Tidsperspektiv<br>resultater              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|
| Voksne (18-65 år)<br>med aktiv FMF i form<br>av minst et anfall per<br>måned til tross for<br>behandling med<br>maksimalt tolererbar<br>dose av kolkisin<br>(n=25) | Anakinra 100 mg<br>som subkutan<br>injeksjon daglig i 4<br>måneder | Placebo 100 mg<br>som subkutan<br>injeksjon daglig i<br>4 måneder | Antall pasienter<br>med mindre enn<br>et FMF-anfall per<br>måned | <a href="#">NCT01705756</a>     | <a href="#">Resultater<br/>foreligger</a> |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                               |
|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                               |

### Hovedkilder til informasjon

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kineret-epar-product-information_no.pdf)
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-11-14-november-2019-meeting\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-11-14-november-2019-meeting_en.pdf)
- <https://nhi.no/sykdommer/sjeldne-tilstander/f/familiar-middelhavsfeber/>
- <https://bindevevssykdommer.no/autoinflammatoriske-febersyndromer/familiaer-middelhavsfeber-fmf-e85-0/>
- Van der Hilst JCh, et al. (2016). [Efficacy of anti-IL-1 treatment in familial Mediterranean fever: a systematic review of the literature](#). *Biologics*. 10, 75-80.

Dato for første publisering 13.12.2019  
Siste oppdatering 13.12.2019

## Innspillskjema forslag/metodevarsler

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode (forslag/metodevarsel) som er foreslått for nasjonal metodevurdering før den behandles av Bestillerforum RHF. Bruk dette skjema for å gi innspill til forslag/metodevarsler på metoder som har status «Forslag mottatt/åpent for innspill».

Innsendte skjema vil bli publisert i sin helhet på [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no). Dersom det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

NB! Leverandører/produsenter bruker spesielle skjemaer for innspill, se [leverandører](#).

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒

Jeg har fylt ut punkt 5 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

|                         |                                                |
|-------------------------|------------------------------------------------|
| <b>1.Hvilken metode</b> |                                                |
| Metodens ID nummer*:    | <b>ID2019_144</b>                              |
| Metodens tittel:        | Immunterapi ved familiær middelhavsfeber (FMF) |

\*ID2016\_XX

|                                                |                                                                                  |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>2. Opplysninger om den som gir innspill</b> |                                                                                  |
| Fornavn, Etternavn                             | Lars Heggelund                                                                   |
| Eventuell organisasjon/arbeidsplass            | Drammen sykehus, Vestre Viken HF                                                 |
| Kontaktopplysninger (e-post og/eller telefon)  | <a href="mailto:lars.heggelund@vestreviken.no">lars.heggelund@vestreviken.no</a> |

|                                                                   |        |
|-------------------------------------------------------------------|--------|
| <b>3. Har du opplysninger om bruken av metoden i Norge i dag?</b> | Ja/Nei |
| Hvis metoden er i bruk: Ja                                        |        |
| Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: 2010                   |        |
| Nevn eventuelt(le) sted(er) den er i bruk: Drammen sykehus        |        |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>3. Er du det kjent med behandlingsalternativer til metoden som bør løftes frem?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>I så fall beskriv kortfattet: Kolkisin har effekt hos mange, men slett ikke det fleste med FMF. Om lag 10% har ikke eller mangelfull effekt av kolkisin. Legemiddelverkets forslag om å innføre behandling med anakinra støttes. I vårt sykehuksområde har vi flere titalls pasienter med etnisk opprinnelse i det østlige middelhavsområdet og klinisk og genetisk dokumentert FMF. Vi har i mange år benyttet anakinra som har moderat til god effekt. Allikevel står vi i igjen med noen pasienter som kolkisin- og anakinraresistent FMF. Noen av disse pasienter er helt invalidisert av kroniske smerter. Det er etter mitt skjønn ønskelig at følgende behandlingsalternativer vurderes, for oppdatert oversikt se f eks. El Hasbani G et al; Update on the management of colchicine resistant FMF; Orphanet Journal of Rare Diseases, Oktober 2019.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Canakinumab. Preparatet har både FDA- og EMA godkjent indikasjon FMF.</li> <li>2. TNF-alfahemmere (etanercept, infliximab)</li> </ol> |

3. IL-6 hemmer (tocilizumab)
4. Tofacitinib. Dette preparatet har i nylig publiserte mindre pasientserier å ha god effekt, er enkelt å administrere og til moderat kostnad (ref Karadeniz H et al, Rheumatol Int, Des 2019)

#### 4. Er metoden aktuell for den norske spesialisthelsetjenesten?

I så fall beskriv kortfattet: Ja, oppstart av kostbar behandling ved FMF bør og må iverksettes av spesialisthelsetjenesten.

#### 4. Øvrige kommentarer

FMF er sjelden i Norge, men for de pasienter som har kolkisin-resistent alvorlig klinisk forløp kan sykdommen medføre vedvarende og store kroniske plager med påfølgende betydelig svekket livskvalitet og høy grad av arbeidsmessig uførhet.

#### 5. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine/deres 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: Du/dere har økonomiske interesser i saken. Du har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Beskriv kortfattet: Jeg har ingen økonomiske interesser eller bindinger til aktører som har interesser i metoden.

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_144

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

#### 1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Ingen

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn:

E-post:

Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.6.16      NEI ☐

#### 6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:

Ny indikasjon, forenklet vurdering tilstrekkelig. Bør vurderes om det skal bestilles metodevurdering av canakinumab for samme indikasjon



Saksnummer: 22-20

## **Notat til Bestillerforum RHF**

|              |                           |
|--------------|---------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF        |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet Nye metoder |
| <b>Dato:</b> | 17.01.2020                |

### **ID2019\_083 Encorafenib (Braftovi) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi) og cetuximab (Erbix) til behandling av metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon i 2.linje eller senere.**

#### **Hva saken omhandler i korte trekk**

Metode som kom inn som forslag fra firma men hvor det nå også foreligger et metodevarsel. Bestillerforum RHF skal bestemme hvilken type oppdrag som eventuelt skal gis.

#### **Tidligere beslutning i Bestillerforum RHF**

Forslag ble behandlet i Bestillerforum RHF 23.09.2019 (sak 143-19). Søknad om markedsføringstillatelse var ikke levert og det ble vurdert at det var for tidlig å avgjøre hvordan en eventuell metodevurderingen burde gjennomføres. Beslutningen ble; Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering. Saken tas opp på ny når metodevarsel fra Statens legemiddelverk foreligger.

Vedlegg i saken;

Nr. 1. Metodevarsel

Nr. 2. Forslag

Nr. 3. Innspill fra Helsedirektoratet



## Encorafenib (Braftovi) i kombinasjon med binimetinib (Mektovi) og cetuximab (Erbix) til behandling av metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon i 2.linje eller senere

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft; Mage og tarm

Virkestoffnavn: Encorafenib, binimetinib og cetuximab

Handelsnavn: Braftovi, Mektovi og Erbitux

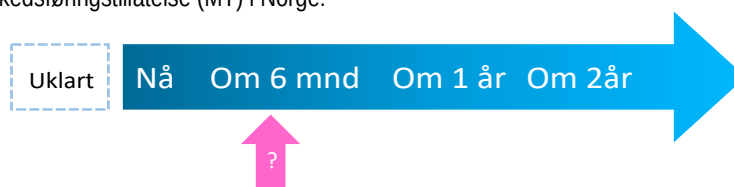
ATC-kode: L01XE46, L01XE41 (protein kinase inhibitorer) og L01XC06 (monoklonalt antistoff)

MT søker/innehaver: Pierre Fabre (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1,2).

### Beskrivelse av den nye metoden

Metoden gjelder en BRAF-hemmer, encorafenib, gitt i kombinasjon med en MEK-hemmer, binimetinib, og cetuximab - en EGFR-hemmer. Metoden forventes brukt i 2.linje eller senere av pasienter med metastatisk kolorektalkreft med BRAF V600 mutasjon. MEK er en signalveiskinas nedstrøms for BRAF. Hemming av MEK kan forsterke og forlenge effekten av BRAF-hemming. Cetuximab er et monoklonalt antistoff som bindes til EGF-reseptoren, og hemmer reseptorfunksjonen. Cetuximab er godkjent av EMA til bruk ved kolorektalkreft med spredning i kombinasjon med kjemoterapi, eller som monoterapi i senere linjer (6).

Effekten av trippelkombinasjonen forventes å være hemmet vekst av kreftsvulst, bedret kontroll over sykdommen og forlenget overlevelse.

Encorafenib og binimetinib gis peroralt, mens cetuximab administreres intravenøst (1).

Kombinasjonen encorafenib og binimetinib er godkjent av EMA og FDA til bruk ved inoperabel eller metastatisk malignt melanom med BRAF V600 mutasjon (3).

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Tykk- og endetarmkreft utvikles fra polypper i tarmen. Det diagnostiseres mer enn 4000 nye pasienter med tykk- eller endetarmkreft pr år i Norge. 25-30% har ikke-kurerbar sykdom på diagnosetidspunktet eller er av andre årsaker ikke kandidater for kurativ behandling. 30-40% av alle pasienter som tidligere er kurativt behandlet, får senere tilbakefall og/eller metastaser. Om lag 10-20% av pasientene med metastatisk sykdom har BRAF-mutasjon i tumor. Disse pasientene har dårligere prognose og ofte kort forventet levetid (4).

Oppdaterte tall fra Kreftregisteret angir forekomst for tykk- og endetarmkreft i Norge i 2018 til 4428 (5), og er dermed den nest hyppigste kreftformen blant kvinner og menn. Det har vært en markant økt forekomst over de siste 60 år for begge kjønn, og forekomsten i Norge er høyere enn i andre europeiske land. Man antar at økt forekomst skyldes livsstilsfaktorer (alkohol, fedme og inntak av rødt kjøtt) og aldring i befolkningen. Overlevelsen er sterkt avhengig av utbredelse på diagnosetidspunktet. Hele gruppen sett under ett har en 5-års relativ overlevelse (2014-2018) på 65-70% (5), hvilket er økende. Ved fjernspredning på diagnosetidspunktet er 5-års overlevelse 10-20% (4).

### Dagens behandling

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslings om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslings. For mer informasjon om metodevarslings, se [Om MedNytt](#).

Behandlingsstrategien ved metastatisk sykdom vil avhenge av pasientens allmenntilstand, andre sykdommer og utbredelse av metastaser. Dessuten er molekylærpatologisk undersøkelse i økende grad avgjørende for valg av behandling. Dersom pasienten har utbredte metastaser, og kirurgisk reseksjon av metastaser ikke er oppnåelig, prioriteres palliativ kjemoterapi først (4). Målet for medikamentell behandling av ikke-operabel sykdom er forlenget levetid, symptomlindring og opprettholdelse av livskvalitet. Pasienter som er for dårlige til å motta kjemoterapi, har svært kort forventet levetid. Kartlegging av mutasjonsstatus anbefales før oppstart av palliativ kjemoterapi (4). I henhold til nasjonalt handlingsprogram, bør pasienter med **BRAF-mutert tumor** vurderes for mer intensiv behandling i 1.linje; trippel kjemoterapi (FOLFOXIRI) i kombinasjon med bevacizumab (4). I alle linjer har tillegg av EGFR-hemmer (for eksempel cetuximab) til irinotekan-holdige kjemoterapiregimer vist økt responsrate og total overlevelse hos pasienter uten RAS-mutert tumor (4,7). I følge Nasjonalt Handlingsprogram er det fortsatt uavklart om pasienter med RAS villtype tumor og samtidig BRAF-mutasjon har nytte av EGFR-hemmer. I nasjonale retningslinjer er det ikke klare anbefalinger for 2.linjebehandling ved BRAF-mutert tumor. I henhold til europeiske retningslinjer er det anbefalt å fortsette med bevacizumab eller annen VEGFR-hemmer i kombinasjon med kjemoterapi i senere linjer, og bevacizumab bør benyttes i 2.linje hvis den ikke ble benyttet i 1.linje (4,7).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om kombinasjonen av virkestoff encorafenib og binimetinib, men med en annen indikasjon (se Nye metoder [ID2018\\_024: Enkorafenib i kombinasjon med binimetinib til behandling av inoperabelt eller metastaserende melanom med BRAF V600-mutasjon: Oppsummering av dokumentasjon: Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste](#))

Vi har identifisert flere norske metodevurderinger om indikasjonen, men uten subgruppen BRAF-mutasjon og andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2013\\_015](#), [ID2017\\_047](#) og [ID2018\\_058](#))

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

##### Metodevarsler

Det foreligger to metodevarsler internasjonalt (1,2)

##### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

| Populasjon<br>(N =antall<br>deltagere)                                                                                                                                                     | Intervensjon                                                                                                 | Kontrollgruppe<br>1                                                      | Kontrollgruppe<br>2                                                                                                                 | Utfallsmål                                                                                                                                                                                                    | Studienavn og<br>nummer* (fase)                                | Tidsperspektiv<br>resultater                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Voksne pasienter<br>(> 18år) med<br>metastatisk<br>kolorektalkreft med<br>BRAF V600-<br>mutasjon, ved<br>progresjon etter 1.<br>eller 2. linjes<br>behandlingsregime<br>(N = estimert 645) | Encorafenib 1<br>gang daglig +<br>binimetinib 2<br>ganger daglig<br>+ cetuximab<br>(standard-<br>behandling) | Encorafenib 1<br>gang daglig +<br>cetuximab<br>(standard-<br>behandling) | FOLFIRI +<br>cetuximab<br><br>eller<br><br>Irinotecan +<br>cetuximab<br><br>(investigator's<br>choice –<br>standard-<br>behandling) | Primære<br>endepunkt:<br>Total<br>overlevelse<br><br>Sekundære<br>endepunkt:<br>Progresjonsfri<br>overlevelse<br>(PFS),<br>varighet av<br>respons<br>(DOR),<br>Objektiv<br>responsrate<br>(ORR),<br>sikkerhet | <a href="#">NCT02928224</a><br>«BEACON<br>CRC»<br><br>Fase III | August 2020<br>Første<br>overlevelses-<br>data<br>presentert<br>på ASCO<br>august 2019/<br>publikasjon<br>foreligger:<br><a href="#">NEJM_sept2019</a> |
|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                              |                                                                          |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                               |                                                                |                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                                                                                            |                                                                                                              |                                                                          |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                               |                                                                |                                                                                                                                                        |

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

|                                        |                                     |
|----------------------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt relativt til komparator | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Sikkerhet relativt til komparator      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnader/ressursbruk                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Kostnadseffektivitet                   | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organisatoriske konsekvenser           | <input type="checkbox"/>            |
| Etikk                                  | <input type="checkbox"/>            |
| Juridiske konsekvenser                 | <input type="checkbox"/>            |
| Annet                                  | <input type="checkbox"/>            |

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

|                             |                                     |                                                 |
|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Hurtig metodevurdering      | <input checked="" type="checkbox"/> | Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte-analyse |
| Fullstendig metodevurdering | <input type="checkbox"/>            |                                                 |

#### Hovedkilder til informasjon

1. Encorafenib: Braftovi - BRAF-mutant V600E metastatic colorectal cancer - first- and second-line in combination with binimetinib and cetuximab. (17. oktober 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 29. oktober 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/encorafenib/>
2. Encorafenib with binimetinib and cetuximab for previously treated BRAF V600E mutation-positive metastatic colorectal cancer. (2019). (In development [GID-TA10479]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 29. oktober 2019 fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10479>
3. Encorafenib: Braftovi- Advanced malignant melanoma, BRAF-positive- in combination with binimetinib. NHS Specialist Pharmacy Service. Hentet 04. november 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/encorafenib/>
4. Nasjonale faglige retningslinjer IS-2849. 2019. Oslo: Helsedirektoratet. Oppdatert april 2019. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm.](#)
5. Cancer in Norway 2018. Hentet fra <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
6. EMA <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erbitux>. Hentet 04. november 2019
7. ESMO consensus guidelines for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. Oppdatert 2016. Hentet 08. november 2019 fra <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Metastatic-Colorectal-Cancer>

Dato for første publisering 13.12.2019  
Siste oppdatering 13.12.2019

# Proposal for assessment of new health technologies

## Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.

The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒

- Proposer has filled out point 19 below «Interests and, if any, conflicts of interest» (tick): ☒
- This form serves the purpose to submit proposals for health technology assessment (HTA) at the national level in Nye Metoder - the national system for managed introduction of new health technologies within the specialist health service in Norway. The form does not apply to proposals for research projects. A health technology assessment is a type of evidence review, and for this to be possible, documentation is required, e.g. from completed clinical trials. Lack of documentation may be one of the reasons why the Commissioning Forum (Bestillerforum RHF) does not assign a health technology assessment.
- If the proposal concerns a medical device, the proposer is familiar with the document «[Guidance criteria for management of medical devices in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway](#)» (link) (tick): ☐

## Contact information:

**Name of the proposer** (organization / institution / company / manufacturer):

Pierre Fabre Pharma Norden AB

**Name of proposal contact:**

Andrew Poll

**Telephone number:**

+44 (0) 7825 162982

**E-mail address:**

andrew.poll@pierre-fabre.com

**Date and locality:**

2019.05.15, Reading, England

1. Proposer's title on the proposal: \*

\*This may be changed during the course of the process"

Encorafenib and binimetinib in combination with cetuximab (triple therapy) for the treatment of adult patients with BRAF V600E mCRC

2. Brief description of the health technology proposed to be considered:

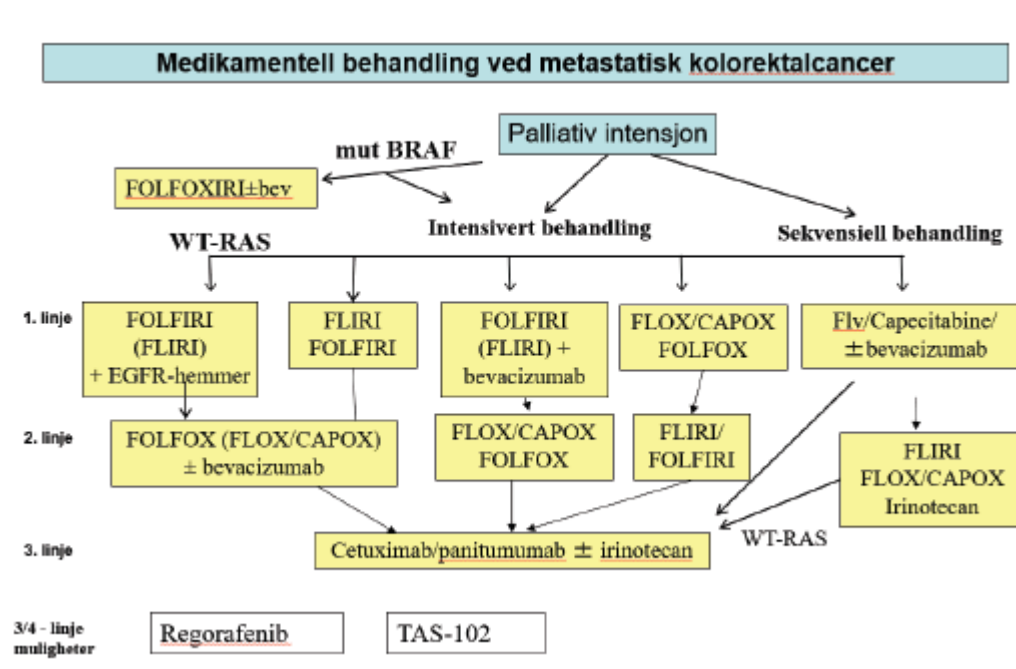
The technology is a triplet combination of encorafenib, a BRAF inhibitor, binimetinib, a MEK inhibitor and cetuximab, an anti-EGFR antibody. Pierre Fabre expect to submit for EMA approval in Q3/Q4 2019 for the treatment in patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (CRC) whose disease has progressed after one or two prior regimens.

Dosing: Oral encorafenib 300 mg daily + oral binimetinib 45 mg twice daily, plus standard weekly cetuximab.

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

According to "Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm" the SOC in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer whose disease has progressed after one or two prior regimens depends on the regimes given in earlier lines as presented in this flow-chart:



If approved, the technology is expected to replace the current SOC (one of: FOLFIRI; FLOX/CAPOX; FOLFOX+/-bevacizumab; Cetuximab/Panitumumab+/-irinotecan) in patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer whose disease has progressed after one or two prior regimens. However, it will be a supplement to cetuximab which is currently used.

Current treatment options for BRAF V600E-mutant metastatic CRC patients are limited. Encorafenib in combination with binimetinib (and cetuximab) is one of the first treatment regimens to target these patients who have a mortality risk more than double than of metastatic patients without the mutation. It is also one of the first combinations to target the BRAF and MEK pathway and also has the advantage that both encorafenib and binimetinib are taken orally rather than intravenously.

- |                                                                  |                                     |                                     |
|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 4. This proposal concerns:                                       | Yes                                 | No                                  |
| A brand new and innovative health technology                     | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| A new application, or a new indication for an established method | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| A comparison between several methods                             | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| A technology that is already in use                              | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| If yes – technology used in clinical practice                    | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| If yes – technology used in research/clinical trials             | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

A re-evaluation of technology used in clinical practice

☐
☒

The technology is relevant for disinvestment

☐
☒

N/A

5. This health technology involves (Multiple ticks are possible)

Pharmaceutical

☒

Medical device/IVD medical device that is CE-marked\*

☐

N/A

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked

☐

Procedure

☐

Screening

☐

Highly specialized services / national offers

☐

Organization of the health services

☐

Other (describe)

☐

N/A

6. Application of the technology:

- |                            |                                     |
|----------------------------|-------------------------------------|
| Prevention                 | <input type="checkbox"/>            |
| Assessment and diagnostics | <input type="checkbox"/>            |
| Treatment                  | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Rehabilitation             | <input type="checkbox"/>            |
| Specialist health care     | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Primary health care        | <input type="checkbox"/>            |

Encorafenib and binimetinib can be self-administered orally at home. Cetuximab may be given through intravenous infusion.

7. Responsibility for funding Yes      No

- |                                                                                          |                                     |                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Is the specialized health service responsible for financing the technology today?        | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| May the specialized health service become responsible for funding the health technology? | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |

We assume that the specialized health service will have the responsibility for funding binimetinib and encorafenib in line with other drugs for treatment of metastatic colorectal cancer.

Cetuximab is already used and financed by the specialized health service.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health? Yes      No

☐      ☒

[IS-2790: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm](#)

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)? Yes      No

☐      ☒

N/A

10. Which discipline(s) does the health technology apply to, and which patients are affected? (Could the health technology also affect other groups (e.g. health personnel or relatives)?)

Treatment area: Oncology. Patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer whose disease has progressed after one or two prior regimens.

11. Which aspects are relevant to the assessment? (Multiple ticks are possible)

- |                             |                                     |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Clinical efficacy           | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Safety/adverse effects      | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Costs/resource use          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Cost-effectiveness          | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Organizational consequences | <input type="checkbox"/>            |
| Ethical                     | <input type="checkbox"/>            |
| Legal                       | <input type="checkbox"/>            |

12. Please suggest the main scope/objective for the health technology assessment, as well as secondary scopes/objectives (in compliance with question 10). For those familiar with "PICO" (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) – please include tentative suggestions for PICO.

Decision problem: Is the triplet combination of encorafenib, binimetinib and cetuximab a cost-effective treatment option that should be funded by the specialized health service?

P: Patients with BRAF-mutant metastatic colorectal cancer whose disease has progressed after one or two prior regimens

I: Triplet combination of encorafenib, binimetinib and cetuximab

C: We currently expect, depending on the line of treatment and the previous treatment: FOLFOX+/-bevacizumab; Cetuximab/Panitumumab+/-irinotecan (see question 3)

O: Cost and resource usage, QALYs gained, Cost per QALY gained, Overall survival, Objective response rate, Progression free survival and Quality of life.

A cost-effectiveness model is expected to be a relevant method to investigate the decision problem.

13. Please give a brief explanation of why it is important that the health technology assessment proposed should be conducted.

**The OS and PFS are substantially improved over historical data for current standard-of-care options when the technology is used:**

After first-line therapy, standard second-line therapies provide limited benefit, with objective response rates (ORRs) < 10%, and [median overall survival \(OS\) of 4.6 months](#) (median OS for all 2L mCRC patients is about 10 months according to [IS2790](#)).

BRAF V600E mutation occurs in 10%-15% of patients with mCRC and confers a poor prognosis. These patients may have a mortality risk more than double than of metastatic patients without the mutation.

BEACON CRC ([NCT02928224](#)) is a 3-arm phase 3 trial of triplet therapy with encorafenib + binimetinib + cetuximab vs encorafenib + cetuximab vs a control arm (irinotecan/FOLFIRI + cetuximab) in patients with BRAFV600E mCRC in the second or third-line setting. [A safety lead-in study](#) of the triplet therapy was conducted in 29 patients prior to initiation of the randomized part of the trial. This showed that the median OS was 15.3 months and an objective response rate of 48%. Primary completion of BEACON CRC is estimated to be in July 2019 and EMA approval is expected **Q2/Q3 2020**.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed with regard to the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

The expected remaining QALYs for 59-year-olds (median age in BEACON-CRC lead in) is 20.0. ([SLV](#)) The 10 months ([IS2790](#)) expected from standard second-line therapies imply an absolute shortfall of at least 19.1 QALYs. In practice this shortfall is likely to be greater given the presence of the BRAF V600E mutation.

Expected effect

Median overall survival was 15.3 months in the BEACON safety lead-in study, which can be compared to the ~4-5 months months of expected survival for all CRC patients treated with second line ([IS2790](#)).

Analysis of efficacy in the full BEACON-CRC trial is event-driven and results are not yet available.

Safety

In the BEACON CRC safety lead in study, the triple-combination was well-tolerated. Only 1 patient discontinued because of a treatment-related AE (grade 2 fatigue). Common AEs were those associated with BRAF, MEK, and EGFR inhibitors and included gastrointestinal and skin toxicities. Severe skin AEs were observed less frequently in the combination than reported rates for cetuximab monotherapy.

Full details of the safety results in the lead in study are presented [here](#).

Additional safety results will be available for all treatment arms when the results from the BEACON CRC study are published.

Total number of patients in Norway the health technology is applicable to

Assuming CRC incidence of 4887 patients per year, 25-37% metastatic setting and 8-10% BRAFv600 mutation.

It is estimated based on Pierre Fabre research that 50% of this population would be eligible for a first line treatment and of this upto 85% could be eligible for second line treatment with encorafenib, binimetinib and cetuximab. Pierre Fabre estimates the maximum number of eligible patients to be ~100 per annum.

Consequences for resource use in the public health service

Colorectal cancer patients are treated within the specialized health service and introduction of binimetinib and encorafenib is not expected to have a major impact on the hospital resources. However, as binimetinib and encorafenib are oral treatments, a reduction in the administration costs may be expected. The effect on the pharmaceutical budget will depend on the price of the product and the reduction in comparator treatments.

Need for revision of existing national guidelines or preparation of new guidelines

The national guidelines should be updated to include the technology if it is approved by Beslutningsforum.

15. Please provide references to documentation of the health technology's effect and safety (i.e. previous technology assessments). (Up to 10 key references can be provided, please do not send attachments in this step of the process):

Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A. et al. Binimetinib, Encorafenib, and Cetuximab Triplet Therapy for Patients With BRAF V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Safety Lead-In Results From the Phase III BEACON Colorectal Cancer Study. J Clin Oncol 37. 2019.

Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Updated results of the BEACON CRC safety lead-in: Encorafenib (ENCO) + binimetinib (BINI) + cetuximab (CETUX) for BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). Presented at: 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 17-19; San Francisco, CA. Abstract 688.

[https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4\\_suppl.688](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.688)

Van Cutsem, E, Cuyle P-J, Huijberts S, et al. BEACON CRC study safety lead-in in patients with BRAF V600E metastatic colorectal cancer. Presented at: 2018 Gastrointestinal Symposium; January 18-20; San Francisco, CA. Abstract 627.

[https://www.primeoncology.org/app/uploads/prime\\_activities/50258/2018-gastrointestinal-poster-san-francisco-van-cutsem-prime-oncology1.pdf](https://www.primeoncology.org/app/uploads/prime_activities/50258/2018-gastrointestinal-poster-san-francisco-van-cutsem-prime-oncology1.pdf)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02928224>

16. Please provide the name of the marketing authorization holder/manufacturer/supplier of the health technology (if applicable/available):

Pierre Fabre Pharma Norden AB

17. Marketing Authorization Status (MA) or CE-marking: When is MA or CE- marking expected? If possible, provide the time of planned marketing:

EMA submission is expected Q3/Q4 2019. EMA approval expected Q2/Q3 2020. If approved, the regimen is expected to be on the market in this indication in the second half of 2020.

18. Additional relevant information (up to 300 words.)

-

19. Interests and potential conflicts of interests

Please describe the proposer's relationships or activities that may affect, be influenced by, or be perceived by others to be important for further management of the health technology that is proposed assessed. (E.g. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or has had assignments in connection with the technology or to other actors with interest in the technology)

The proposer is Pierre Fabre Pharma Norden AB.

Proposer will be the marketing authorization holder of the binimetinib and encorafenib.

## Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019\_083

### Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

#### 1. Hvilket/e nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer kan påvirkes og status?

(Ingen / navn på retningslinjen; oppdatert år etc.).

Nasjonalt handlingsprogram for tykk- og endetarmskreft, siste utgave kom 11.09.2019.

#### 2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

#### Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Det står i metodevarselet at siste utgave av handlingsprogrammet kom i april 2019. Det er feil. Siste utgave kom i september 2019. Ved publisering av nye handlingsprogram på Helsedirektoratets nettsider skal helsebiblioteket sette "under arbeid" el l på web-versjonen, men det kan ha vært en glipp at det ikke er gjort. Det er viktig at FHI når de sjekker handlingsprogrammer går inn på helsedirektoratet.no for å være helt sikker på at de finner siste utgave – og at de ikke går inn på helsebiblioteket.no. noen ganger tar det tid fra publisering på helsedirektoratet.no før helsebiblioteket har oppdatert elektronisk versjon. Det kan skje at helsebiblioteket ved en feil ikke skriver dette på sine sider (at web-versjonen er "under arbeid")

#### 3. Kontaktperson i Helsedirektoratet -representant for retningslinje/handlingsprogram:

Navn: Bente Bryhn  
E-post:  
Tlf.:

#### 4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

### Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

#### 5. Er finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene?

JA ☒, siden 1.5.2018

NEI ☐

**6. Innspill til plassering av finansieringsansvaret og evt. andre innspill relatert til finansiering:**

Ny indikasjon, ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer: 23-20

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> | 13.12.2019             |

### Endring av bestilling

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Endring av ordlyd i bestilling ID2017\_034 for å harmonisere med godkjent indikasjon.

#### Bakgrunn for saken

På møtet i Bestillerforum 24.04.2017 ble det besluttet at det skulle bestilles en hurtig metodevurdering av neratinib (Nerlynx) til forlenget adjuvant behandling ved tidlig stadium av HER2-positiv brystkreft (ID2017\_034).

Neratinib fikk innvilget markedsføringstillatelse av det europeiske legemiddelbyrået 31.08.2018. Det endelige godkjente indikasjonsområdet til preparatet var da noe innsnevret i forhold til ordlyden i gjeldende bestilling fra Bestillerforum. Indikasjonen i godkjent preparatomtale lyder: «Nerlynx er indisert for forlenget tilleggsbehandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte tilleggsbehandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.»

Legemiddelverket mener det er hensiktsmessig at ordlyden i bestilling ID2017\_034 oppdateres slik at den reflekterer den endelige godkjente indikasjonen til preparatet. Oppdatert ordlyd i bestillingen bør lyde:

*«Neratinib (Nerlynx) til forlenget adjuvant behandling av voksne pasienter i tidlig stadium av hormonreseptorpositiv HER2-overuttrykt/forsterket brystkreft, som fullførte adjuvant behandling med trastuzumab for mindre enn ett år siden.»*

Saksnummer: 24-20

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                           |
|--------------|---------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF        |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet Nye metoder |
| <b>Dato:</b> | 17.01.2020                |

### Oppdrag om metodevurderinger hvor firma ikke har levert dokumentasjon. Metoder med ID fra 2014 til og med 2016.

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddel følger med denne sak opp oppdrag gitt i Bestillerforum RHF i november 2019. Bestillerforum RHF skal nå ta stilling til den videre behandlingen av de aktuelle oppdragene. Til denne saken har Statens legemiddelverk utarbeidet et separat notat (vedlegg; 1-15) for hver av de berørte oppdragene.

#### Bakgrunn

Statens legemiddelverk fikk i Bestillerforum RHF i november 2019, sak 190-19, følgende oppdrag: Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte

#### Oppdatert liste over oppdrag/metoder/legemiddel

| Metodens ID | Handelsnavn (legemidlet) | Virkestoff                   | Vedlegg |
|-------------|--------------------------|------------------------------|---------|
| ID2016_096  | Xilonix                  | Humant interleukin-1 alfa    | 1       |
| ID2016_073  | Venclyxto                | Venetoclax                   | 2       |
| ID2016_072  | Tafinlar                 | Dabrafenib                   | 3       |
| ID2016_053  | Arzerra                  | Ofatumumab                   | 4       |
| ID2016_036  | Obizur                   | Susoktokog alfa              | 5       |
| ID2016_028  | Zydelig/ Ofatumumab      | Idelalisib                   | 6       |
| ID2016_005  | Recentin                 | Cediranib                    | 7       |
| ID2016_004  | Coagadex                 | Koagulasjonsfaktor X (human) | 8       |
| ID2016_003  | Halaven                  | Erubilin                     | 9       |
| ID2016_002  | Imbruvica                | Ibrutinib                    | 10      |
| ID2015_036  | Cyramza                  | Ramucirumab                  | 11      |
| ID2015_031  | Cyramza                  | Ramucirumab                  | 12      |
| ID2015_030  | Portrazza                | Necitumumab                  | 13      |
| ID2015_010  | Imbruvica                | Ibrutinib                    | 14      |
| ID2014_042  | Xejula                   | Niraparib                    | 15      |

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 1

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_096 - Humant IgG1 monoklonalt antistoff (Xilonix) Behandling av metastatisk kolorektal kreft

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF

Denne bestillingen er knyttet til et nytt virkestoff. Informasjon fra firma i 2017, var at de hadde planer om å levere inn dokumentasjon til HTA i juni 2017, men at det var noe som måtte avklares med EMA først.

Søknaden om markedsføringstillatelse ble avslått i EMA, se lenke under for ytterligere informasjon: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/human-igg1-monoclonal-antibody-specific-human-interleukin-1-alpha-xbiotech-epar-refusal-public\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/human-igg1-monoclonal-antibody-specific-human-interleukin-1-alpha-xbiotech-epar-refusal-public_en.pdf)

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>) og SLS-databasen (<https://sls.slmk.no>, ser det ut som det ikke er noe salg per utgangen av november 2019. ). Siste kilde er reseptregisteret

(<http://www.reseptregisteret.no>), men den offentlige søkesiden viser kun salg til og med 2018. For dette virkestoffet viste det heller ikke noe salg.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 2

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_073 - Venetoklax (Venclyxto) Behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL)

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2016\_073

Denne bestillingen er knyttet til et nytt virkestoff. Denne bestillingen ble avbestilt 22.05.2017, se: <https://nyemetoder.no/metoder/venetoklax-venclyxto>.

*Beslutning i Bestillerforum RHF (22.05.2017)*

*Avvente med hurtig metodevurdering ved Statens legemiddelverk for Venclyxto (venetoklaks) til kronisk lymfatisk leukemi (KLL). Oppdrag ID2016\_073 Venclyxto (venetoklaks) ved kronisk lymfatisk leukemi (KLL) med nåværende indikasjon avbestilles.*

Denne informasjonen var dessverre ikke lagt inn i excel-oversikten dere mottok november 2019. Denne bestillingen kan derfor ta ut av den aktuelle listen over gamle bestillinger.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall hentet fra Farmastat per november 2019.

Antall pakninger solgt:

|                              | 2017          | 2018             | 2019              |
|------------------------------|---------------|------------------|-------------------|
| <b>Antall pakninger</b>      | <b>3</b>      | <b>148</b>       | <b>323</b>        |
| VENCLYXTO TAB 100MG 112ENPAC |               | 50               | 145               |
| VENCLYXTO TAB 100MG 14ENPAC  |               | 11               | 29                |
| VENCLYXTO TAB 100MG 7ENPAC   | 1             | 8                | 20                |
| VENCLYXTO TAB 10MG 14ENPAC   | 1             | 11               | 41                |
| VENCLYXTO TAB 50MG 7ENPAC    | 1             | 68               | 88                |
|                              |               |                  |                   |
|                              | <b>2017</b>   | <b>2018</b>      | <b>2019</b>       |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b> | <b>15 841</b> | <b>3 637 144</b> | <b>10 016 742</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **225 pakninger** i 2019 ( kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og viser også salg av preparatet. Siste kilde viser på offentlig søkeside kun salg til og med 2018.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 3

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_072- Dabrafenib (Tafinlar) - Indikasjon II -Behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF

Denne bestillingen er knyttet til en indikasjonsutvidelse. Metodevarslet som lå til grunn for denne bestillingen gjaldt Dabrafenib gitt i monoterapi eller i kombinasjon med mekinist til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft. Den endelige indikasjonsordlyden ble imidlertid *kun* i kombinasjon med mekinist, og det ble gitt et nytt oppdrag ID2016\_083. For ytterligere informasjon se:

<https://nyemetoder.no/metoder/dabrafenib-tafinlar-og-trametinib-mekinist->. For denne bestillingen foreligger følgende beslutning: *Dabrafenib (Tafinlar®) innføres ikke til kombinasjonsbehandling med trametinib (Mekinist) til voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter behandling med kjemoterapi.*

Oppdraget ID2016\_072 ble avbestilt når nytt oppdrag ble gitt (ID2016\_083). Dette ble dessverre ikke registrert i våre systemer og oppdrag ID2016\_072, kan derfor fjernes fra

opprinnelig oversikt.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall for 2019 er gjelder per november.

Antall pakninger solgt og omsetning:

|                              | 2017              | 2018              | 2019              |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Antall pakninger</b>      | <b>856</b>        | <b>932</b>        | <b>729</b>        |
| TAFINLAR KAPS 50MG 120STK    | 68                | 102               | 89                |
| TAFINLAR KAPS 50MG 28STK     | 38                | 88                | 48                |
| TAFINLAR KAPS 50MG 28STK     |                   |                   |                   |
| TAFINLAR KAPS 75MG 120STK    | 644               | 599               | 418               |
| TAFINLAR KAPS 75MG 28STK     | 99                | 143               | 174               |
| TAFINLAR KAPS 75MG 28STK     | 7                 |                   |                   |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b> | <b>42 378 243</b> | <b>38 904 361</b> | <b>28 642 722</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **663 pakninger** i 2019 ( kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og viser også salg av preparatet. Siste kilde viser på offentlig søkeside kun salg til og med 2018.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 4

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_053- Ofatumumab (Arzerra) - Indikasjon III -Behandling av voksne med tilbakevendende kronisk lymfatisk leukemi i kombinasjon med fludarabin og syklofosamid

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2016\_053

Denne bestillingen er knyttet til en indikasjonsutvidelse. Legemiddelverket purret på dokumentasjonspakken igjen (22.11.2019), og fikk tilbakemelding fra firmaet om at de har trukket hele preparatet fra det europeiske markedet. Se ytterligere informasjon på EMA sin nettside: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-arzerra-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf)

Arzerra har to tidligere beslutninger fra Beslutningsforum:

ID2013\_032: Ofatumumab (Arzerra) innføres ikke for pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som er refraktære til fludarabin og alemtuzumab.

ID2015\_034: Ofatumumab (Arzerra®) innføres til førstelinjehandling av pasienter som har kronisk lymfatisk leukemi og som er uegnet for fludarabinbasert terapi.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall for 2019 er gjelder per november.

Antall pakninger solgt og omsetning:

|                                       | 2017           | 2018          | 2019           |
|---------------------------------------|----------------|---------------|----------------|
| <b>Antall pakninger</b>               | <b>30</b>      | <b>5</b>      | <b>-</b>       |
| ARZERRA INF KON 1000MG/50<br>50MLHGL  | 26             | 3             | -1             |
| ARZERRA INF KON 100MG/5ML<br>3X5MLHGL | 4              | 2             | 1              |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b>          | <b>465 530</b> | <b>61 614</b> | <b>-11 981</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **7 pakninger** i 2019 ( kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og viser ikke noe salg.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 5

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_036- Susoctocog alfa (Obizur) -Til behandling av hemofili forårsaket av antistoffdannelse mot faktor VIII

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2016\_036

Denne bestillingen er knyttet til et nytt virkestoff. Legemiddelverket fikk i 2017 først tilbakemelding fra firma om at dokumentasjonspakke ville bli levert inn våren 2017. MT for dette produktet har imidlertid blitt overført til et nytt legemiddelfirma (fra Shire til Takeda), og det har ikke blitt sendt inn dokumentasjonspakke. Legemiddelverket sendte en purring til Takeda 22.11.2019. Samme dag fikk Legemiddelverket tilbakemelding om at purringen skulle formidles til noen i internt i firma. Det er per d.d. ikke kommet ytterligere tilbakemelding fra Takeda.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>) og SLS-databasen (<https://sls.slmk.no>, ser det ut som det ikke er noe salg per utgangen av november 2019. ).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den offentlige søkesiden viser kun salg til og med 2018. For dette virkestoffet viste det heller ikke noe salg.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 6

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_028 - Idelalisib (Zydelig) - Indikasjon III - Til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL) i kombinasjon med ofatumumab

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2016\_028

Denne bestillingen er knyttet til en indikasjonsutvidelse. Legemiddelverket fikk tilbakemelding fra firma om at de ikke kom til å levere dokumentasjonspakke når det ble anmodet om dokumentasjonspakke.

Zydelig har to tidligere beslutninger fra Beslutningsforum:

ID2014\_020: Idelalisib (Zydelig®) **kan innføres** til behandling av follikulært lymfom som er refraktært mot dagens standardbehandling.

ID2014\_021: Idelalisib (Zydelig®) i kombinasjon med rituksimab **innføres** til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:

- har fått minst én behandling tidligere, eller
- førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunterapi ikke er egnet.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall for 2019 er gjelder per november.

Antall pakninger solgt og omsetning:

|                              | 2017             | 2018             | 2019             |
|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Antall pakninger</b>      | <b>116</b>       | <b>174</b>       | <b>159</b>       |
| ZYDELIG TAB 100MG 60STK      | 22               | 50               | 43               |
| ZYDELIG TAB 150MG 60STK      | 94               | 124              | 116              |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b> | <b>3 671 747</b> | <b>5 507 620</b> | <b>5 032 825</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **145 pakninger** i 2019 ( kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og de offentlige søkesidene viser også salg av preparatet. Siste kilde viser på generelt grunnlag kun salg til og med 2018.

|                    |      |            |             |             | Antall brukere | Omsetning i kroner |
|--------------------|------|------------|-------------|-------------|----------------|--------------------|
| L01XX47<br>Zydelig | 2014 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 0              | 0                  |
|                    | 2015 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 18             | 3 365 997          |
|                    | 2016 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 26             | 5 699 053          |
|                    | 2017 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 26             | 4 191 181          |
|                    | 2018 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 27             | 6 415 030          |

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 7

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_005 - Cediranib (Recentin) -Til behandling av platinum-sensitiv tilbakevendende eggstokkreft

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF

Denne bestillingen er knyttet til et nytt virkestoff.

I denne saken, gikk ikke MT-prosedyren gjennom i EMA og MT er derfor trukket:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/zemfirza>

#### Evt. salg av legemiddelet

Utifra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>) og SLS-databasen (<https://sls.slmk.no>), ser det ut som det ikke er noe salg per utgangen av november 2019.

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den offentlige søkesiden viser kun salg til og med 2018. For dette virkestoffet viste det heller ikke noe salg.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 8

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_004 - Koagulasjonsfaktor X (Coagadex) - Til behandling av faktor X-mangel

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF

Denne bestillingen er knyttet til et nytt, men kjent virkestoff. Legemiddelverket har vært i kontakt med firma for å be om dokumentasjonspakke siden 2016, men har ikke mottatt denne. Firma har heller ikke kunnet gi noen tidspunkt for forventet innlevering av dokumentasjonspakke, men har orientert om at de vil sende inn dokumentasjon minst 6 måneder før de lanserer preparatet i Norge.

Legemiddelverket har purret firmaet igjen 22. og 26.november 2019. Tilbakemeldingen fra firma den 26.11.2019, var at de skulle ta kontakt med en distributør i Norge, og ville kontakte Legemiddelverket tilbake. Per 20.12.2019 har vi ikke fått noe nærmere informasjon.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>) og SLS-databasen (<https://sls.slmk.no>, ser det ut som det ikke er noe salg per utgangen av november 2019. ).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den tilgjengelige offentlige søkesiden viser kun salg til og med 2018. For dette virkestoffet viste det heller ikke noe salg.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 9

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2016: ID2016\_003 - Eribulin (Halaven) - Indikasjon II - Behandling av voksne pasienter med inoperabel liposarkom som tidligere har fått antracyklinholdig behandling

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF

Denne bestillingen er knyttet til en indikasjonsutvidelse. Det er ikke levert inn dokumentasjonspakke fra firma, men det har vært en del korrespondanse mellom firma og legemiddelverket knyttet bl.a. til utskifting av saksutredere i det aktuelle firmaet, samt endret indikasjonsordlyd fra EMA. Etter siste purring fra Legemiddelverket (26.11.2019), ga firmaet følgende tilbakemelding:

*“As I mentioned during the call, we have very limited resources here at Eisai (only full-time 1 employee covering Market Access for the whole Nordic region for all medicines), and will not be able to submit a full STA. As you know, this indication is very small, with a very limited number of patients and our global team has informed us that we do not have any cost-*

*effectiveness model or a systematic literature review available for this indication. Unfortunately, due to our limited resources, we are unable to generate these locally.*

*We would be happy to further discuss with you if it would be possible to provide a more limited submission, such as a dossier including budget impact calculations”.*

Halaven har en tidligere beslutning fra Beslutningsforum:  
ID2013\_011: Kan innføres (3. linje brystkreft).

#### Evt. salg av legemiddelet

Utifra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall for 2019 er gjelder per november.

Antall pakninger solgt og omsetning:

|                                  | 2017             | 2018             | 2019             |
|----------------------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Antall pakninger</b>          | <b>1 727</b>     | <b>1 616</b>     | <b>1 305</b>     |
| HALAVEN INJ.0,44 MG/ML<br>2MLHTG | 1 727            | 1 616            | 1 305            |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b>     | <b>5 074 427</b> | <b>5 038 949</b> | <b>4 123 369</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **1 226 pakninger** i 2019 ( kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og viser ikke salg av preparatet i 2017 og 2018. Siste kilde viser på offentlig søkeliste kun salg til og med 2018.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 10

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### **Bestilling fra 2016: ID2016\_002 - Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon IV -Til behandling av voksne pasienter med ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL)**

#### **Hva saken omhandler i korte trekk**

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### **Bakgrunn for saken**

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### **Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2016\_002**

Denne bestillingen er knyttet til en indikasjonsutvidelse. Firma har ikke levert inn dokumentasjonspakke. Etter siste purring fra Legemiddelverket (06.11.2019), ga firma følgende tilbakemelding:

*«Vi jobber med å fremskaffe dokumentasjon til denne metoden, men kan på nåværende tidspunkt ikke gi et eksakt estimat på når vi kan sende inn. Det vil sannsynligvis ikke sendes inn dokumentasjon før andre halvdel av 2020. Vi forventer også nye data fra en forskerinitiert fase III studie (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02048813>). Data fra denne studien er muligens også relevant å ta hensyn til i en metodevurdering av Imbruvica innenfor aktuelle indikasjon».*

Imbruvica har to tidligere beslutninger fra  
Beslutningsforum:

ID2014\_001: Ibrutinib (Imbruvica®) **innføres ikke** til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær mantelcellelymfom.

ID2013\_030: Ibrutinib (Imbruvica®) som monoterapi **innføres** til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL) som:

- har fått minst én behandling tidligere, eller
- førstelinjebehandling når det foreligger 17p-delesjon eller TP53-mutasjon hos pasienter hvor kjemo-/immunoterapi ikke er egnet.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall for 2019 er gjelder per november.

Antall pakninger solgt og omsetning:

|                              | 2017              | 2018              | 2019              |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Antall pakninger</b>      | <b>959</b>        | <b>1 339</b>      | <b>1 424</b>      |
| IMBRUVICA KAPS 140MG 120STK  | 467               | 616               | 669               |
| IMBRUVICA KAPS 140MG 90STK   | 492               | 723               | 727               |
| IMBRUVICA TAB 140MG 28DATOP  |                   |                   | 9                 |
| IMBRUVICA TAB 420MG 28DATOP  |                   |                   | 19                |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b> | <b>58 723 807</b> | <b>76 076 011</b> | <b>80 765 696</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **1277 pakninger** i 2019 ( kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og de offentlige søkesidene viser også salg av preparatet. Siste kilde viser på generelt grunnlag kun salg til og med 2018.

|           |      |            |             |             | Antall<br>brukere | Omsetning i kroner |
|-----------|------|------------|-------------|-------------|-------------------|--------------------|
| L01XE27   | 2014 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 0                 | 0                  |
| Imbruvica | 2015 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 60                | 26 997 102         |
|           | 2016 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 115               | 45 831 884         |
|           | 2017 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 153               | 60 356 588         |
|           | 2018 | Alle aldre | Begge kjønn | Hele landet | 207               | 83 338 376         |

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 11

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2015: ID2015\_036 - Ramucirumab (Cyramza) - Indikasjon III -Andrelinjebehandling av metastatisk tykk- og endetarmskreft (kolorektalkreft)

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2015\_036

Denne bestillingen er knyttet til en indikasjonsutvidelse. Det er ikke levert inn dokumentasjonspakke fra MT-innehaver. Etter siste purring fra Legemiddelverket (22.11.2019), ga firma følgende tilbakemelding:

*«...Finner heller ikke noen muligheter for prosjekter på ramucirumab i Norge på nåværende tidspunkt. Skulle dette endre seg foreslår vi at dette informeres om til Nye Metoder som forslag til ny metodevurdering i henhold til gjeldende prosesser.*

*Vi informerer om at det ikke vil bli utarbeidet dokumentasjon i de tre spesifikke sakene du skriver om»* (til informasjon: e-posten gjelder flere bestillinger. ID2015\_036 er en av disse).

Cyramza har en tidligere beslutning fra Beslutningsforum. I ID2015\_012 knyttet til behandling av ventrikkelkreft, ble det besluttet at legemiddelet ikke skulle innføres. For ytterligere informasjon se: <https://nyemetoder.no/metoder/ramucirumab-cyramza-indikasjon-i>.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall for 2019 er gjelder per november.

Antall pakninger solgt og omsetning:

|                                 | 2017             | 2018           | 2019             |
|---------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| <b>Antall pakninger</b>         | <b>124</b>       | <b>44</b>      | <b>128</b>       |
| CYRAMZA INF KON 10MG/ML 10MLHGL | 71               | 24             | 97               |
| CYRAMZA INF KON 10MG/ML 50MLHGL | 53               | 20             | 31               |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b>    | <b>1 820 892</b> | <b>671 996</b> | <b>1 365 669</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **103 pakninger** i 2019 (kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og viser også salg av preparatet. Siste kilde viser på offentlig søkeside kun salg til og med 2018.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 12

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2015: ID2015\_031 - Ramucirumab (Cyramza) - Indikasjon II -Andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2015\_031

Denne bestillingen er knyttet til en indikasjonsutvidelse. Firma har ikke levert dokumentasjonspakke, og ga etter siste purring fra Legemiddelverket (22.11.2019) følgende tilbakemelding:

*«..Finner heller ikke noen muligheter for prosjekter på ramucirumab i Norge på nåværende tidspunkt. Skulle dette endre seg foreslår vi at dette informeres om til Nye Metoder som forslag til ny metodevurdering i henhold til gjeldende prosesser.*

*Vi informerer om at det ikke vil bli utarbeidet dokumentasjon i de tre spesifikke sakene du skriver om»* (til informasjon: e-posten gjelder flere saker, ID2015\_031 er en av disse).

Cyramza har en tidligere beslutning fra Beslutningsforum. I ID2015\_021 knyttet til behandling av ventrikkelkreft, ble det besluttet at legemiddelet ikke skulle innføres. For ytterligere informasjon se: <https://nyemetoder.no/metoder/ramucirumab-cyramza-indikasjon-i>.

#### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall for 2019 er gjelder per november.

Antall pakninger solgt og omsetning:

|                                    | 2017             | 2018           | 2019             |
|------------------------------------|------------------|----------------|------------------|
| <b>Antall pakninger</b>            | <b>124</b>       | <b>44</b>      | <b>128</b>       |
| CYRAMZA INF KON 10MG/ML<br>10MLHGL | 71               | 24             | 97               |
| CYRAMZA INF KON 10MG/ML<br>50MLHGL | 53               | 20             | 31               |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b>       | <b>1 820 892</b> | <b>671 996</b> | <b>1 365 669</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **103 pakninger** i 2019 (kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og viser også salg av preparatet. Siste kilde viser på den offentlige søkesiden kun salg til og med 2018.

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 13

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2015: ID2015\_036 - Necitumumab (Portrazza) - Bruk i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2015\_036

Denne bestillingen er knyttet til et nytt virkestoff. MT ble gitt 15.02.2016 med følgende indikasjonsordlyd:

*Portrazza, i kombinasjon med gemcitabin og cisplatin, er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk EGFR (epidermal vekstfaktorreseptor)-uttrykkende, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) med plateepitelhistologi, som tidligere ikke har mottatt kjemoterapi for denne tilstanden.*

Firma har ikke levert dokumentasjonspakke, og ga etter siste purring fra Legemiddelverket (22.11.2019) følgende tilbakemelding:

*«Klinisk situasjon med immunterapi for lungekreft har gjort at necitumumab ikke jobbes med videre, og det blir dermed ikke aktuelt å utarbeide dokumentasjonsgrunnlag.*

*Vi informerer om at det ikke vil bli utarbeidet dokumentasjon i de tre spesifikke sakene du skriver om» (til informasjon: e-posten gjelder flere bestillinger, ID2015\_036 er en av disse).*

#### **Evt. salg av legemiddelet**

Utifra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>) og SLS-databasen (<https://sls.slmk.no>), ser det ut som det ikke er noe salg per utgangen av november 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den viser på den offentlige søkesiden kun salg til og med 2018. For dette virkestoffet viste det heller ikke noe salg.

Saksnummer: 24-20, Vedlegg 14

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2015: ID2015\_010 -Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon III -Legemiddel (kapsel) til behandling ved Mb Waldenstrøm

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2015\_010

Denne bestillingen er knyttet til en indikasjonsutvidelse. Legemiddelverket har anmodet firma om dokumentasjonspakke flere ganger, etter siste purring 06.11.2019 ga firma følgende tilbakemelding:

«ID2015\_010

Ibrutinib (Imbruvica) - Indikasjon III

Legemiddel (kapsel) til behandling ved Mb Waldenstrøm

<https://nyemetoder.no/metoder/ibrutinib-imbruvica-indikasjon-iii>

*Vi jobber med å fremskaffe dokumentasjon for denne metoden. Vår ambisjon er å sende dette til SLV innen 2019 er omme».*

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>), viser dette salget:

Tall for 2019 er per november.

Antall pakninger solgt og omsetning (AIP):

|                              | 2017              | 2018              | 2019              |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>Antall pakninger</b>      | <b>959</b>        | <b>1 339</b>      | <b>1 424</b>      |
| IMBRUVICA KAPS 140MG 120STK  | 467               | 616               | 669               |
| IMBRUVICA KAPS 140MG 90STK   | 492               | 723               | 727               |
| IMBRUVICA TAB 140MG 28DATOP  |                   |                   | 9                 |
| IMBRUVICA TAB 420MG 28DATOP  |                   |                   | 19                |
| <b>Omsetning i NOK (AIP)</b> | <b>58 723 807</b> | <b>76 076 011</b> | <b>80 765 696</b> |

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **1277 pakninger** i 2019 (kun tall for året 2019 og det gjelder for samme tidsrom som for farmastat-tallene for 2019).

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>) og de offentlige søkesidene viser også salg av preparatet. Siste kilde viser på generelt grunnlag kun salg til og med 2018.

|                      |      |            |                |             | Antall<br>brukere | Omsetning i kroner |
|----------------------|------|------------|----------------|-------------|-------------------|--------------------|
| L01XE27<br>Imbruvica | 2014 | Alle aldre | Begge<br>kjønn | Hele landet | 0                 | 0                  |
|                      | 2015 | Alle aldre | Begge<br>kjønn | Hele landet | 60                | 26 997 102         |
|                      | 2016 | Alle aldre | Begge<br>kjønn | Hele landet | 115               | 45 831 884         |
|                      | 2017 | Alle aldre | Begge<br>kjønn | Hele landet | 153               | 60 356 588         |
|                      | 2018 | Alle aldre | Begge<br>kjønn | Hele landet | 207               | 83 338 376         |

Saksnummer: Sak 24-20, Vedlegg 15

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                        |
|--------------|------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF     |
| <b>Fra:</b>  | Statens legemiddelverk |
| <b>Dato:</b> |                        |

### Bestilling fra 2015: ID2015\_036 - Niraparib (Zejula) - Første- og andrelinjebehandling av brystkreft

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Legemiddelverket fikk i Bestillerforum 18.11.2019 (sak 190-19) i oppdrag å lage en liste over bestilte metodevurderinger fra perioden 2014 – 2016 der det ikke er mottatt dokumentasjonspakke fra MT-innehaver eller gjennomført en metodevurdering.

Dette notatet gir informasjon om en av disse bestillingene fra perioden 2014 – 2016.

#### Bakgrunn for saken

Beslutning i sak 190-19: *Til møtet i Bestillerforum RHF i januar 2020 legger Statens legemiddelverk frem en oppdatert liste med hovedfokus på metoder med ID fra 2014 til og med 2016 til drøfting. Bestillerforum RHF tar utgangspunkt i listen og metoder kan bli besluttet lagt frem for beslutning uten nærmere vurdering. Sekretariatet for Nye metoder informer LMI om situasjonen og foreslått fremgangsmåte.*

#### Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2015\_036

Denne bestillingen ble opprettet basert på et metodevarsel som ble utarbeidet på bakgrunn av et «horizon scanning document» fra England.

Godkjent SPC er per i dag:

Zejula er indisert som monoterapi til vedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med tilbakefall av platinasensitiv, høygradig serøs kreft i ovarieepitel eller eggleder eller primær peritonealkreft, med respons (fullstendig eller delvis) på platinabasert kjemoterapi.

Legemiddelverket er ikke kjent med at det pågår prosess i EMA knyttet til den aktuelle indikasjonen for bestilling ID2015\_036 (brystkreft). Hvis firma søker om denne indikasjonsutvidelsen, vil det bli laget et metodevarsel på vanlig måte og sendt til Bestillerforum, for vurdering av nytt oppdrag om hurtig metodevurdering.

### Evt. salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Farmastat (<https://farmastat.no>) og SLS-databasen (<https://sls.slmk.no>), ser det ut som det ikke er noe salg per utgangen av november 2019.

Siste kilde er reseptregisteret (<http://www.reseptregisteret.no>), men den viser på den offentlige søkesiden kun salg til og med 2018. For dette virkestoffet viste det ikke noe salg her heller.

Saksnummer: 25-20

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                           |
|--------------|---------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF        |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet Nye metoder |
| <b>Dato:</b> | 17. januar 2020           |

### Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder – statusrapport

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum RHF er styringsgruppe for prosjektet og gis her en orientering om status.

#### Planlegging og ressurser

Prosjektleder og arkitekt er bestilt gjennom Sykehuspartner. Oppstartstidspunkt er under avklaring. Sekretariatet har vært i kontakt med flere av aktørene om deltakelse i prosjektet gjennom workshops og intervjuer. Vi mangler nå blant annet fortsatt tilbakemelding om hvem som skal delta fra RHF- og HF-strukturene.

#### Status

- Gjennomført intervju med RHF-sekretariatet om arbeidsprosesser
- Presentert prosjektet i Referansegruppen for Nye metoder 16.1.
- Dialog med LIS, Hdir, FHI og SLV om kontaktpersoner

I møtet med referansegruppen 16.1. ble prosjektet presentert. Det ble informert om at prosjektet vil ta kontakt med medlemmer av referansegruppen for videre intervjuer og innspill, og at det kan bli aktuelt å informere referansegruppen per e-post underveis. Neste ordinære møte i referansegruppen er planlagt før sommeren (mai-juni). Det ble avklart i møtet at brukermedvirkning i konseptfasen kan anses å være tilstrekkelig gjennom dialog og deltakelse fra Kreftforeningen og FFO som sitter i referansegruppen.

#### Risiko og usikkerhet

Tidspunkt for oppstart for prosjektleder og arkitekt er fortsatt usikkert 17.01.2020. Dette vil påvirke fremdrift, og hvis oppstarten forsinkes kan det gjøre at prosjektet vil gå inn i sommerferien, noe som kan skape utfordringer.

Prosjektet er avhengig av deltakelse fra mange aktører og det vil kreves god koordinering. Deltakelse fra personer hos aktørene vil kunne trenge på relativt kort varsel.

#### Aktiviteter fremover

- Avklare oppstart av ressurser til prosjektleder og arkitekt.
- Planlegge og gjennomføre intervjuer med personer hos aktører og interessenter

Saksnummer: 26-20

## **Notat til Bestillerforum RHF**

|              |                           |
|--------------|---------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF        |
| <b>Fra:</b>  | Sekretariatet Nye metoder |
| <b>Dato:</b> | 17. januar 2020           |

### **MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd i behandling av essensiell tremor \_ID2016\_007**

Folkehelseinstituttet hadde utarbeidet et oppdatert metodevarsel og metoden ble behandlet i møte i Bestillerforum RHF 18.11.2019. Beslutningen ble: En kartlegging med oppsummering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd i behandling av essensiell tremor. Gjennomført kartlegging ligger nå med som et dokumentasjonsgrunnlag/(«forskningsomtale») til dagens møte i Bestillerforum RHF.

Saken var ellers opp for første gang i Bestillerforum RHF den 14.03.2016 basert på et metodevarsel. Den gangen ble beslutningen at det da var for tidlig å igangsette en metodevurdering på metoden.

Saksnummer: 26-20

### **Forskningsomtale**

**Tittel: ID2016\_007 Hva er effekten av MR-veiledet ultralydbasert talamotomi hos pasienter med essensiell tremor?**

Ingress: Pasienter med moderat til alvorlig grad av essensiell tremor får reduksjon i skjelvinger, trolig bedre livskvalitet, trolig bedre funksjon, men mange får uønskede hendelser etter MR-veiledet ultralydbasert talamotomi sammenlignet med ingen behandling. Det viser resultatene fra en randomisert kontrollert studie.

### **Bakgrunn**

Bestillerforum RHF ba den 18.11.2019 Folkehelseinstituttet om en oppsummering av effekt og sikkerhet for MR-veiledet høyintensitet fokusert ultralyd i behandling av essensiell tremor <https://nyemetoder.no/metoder/magnetisk-resonans-mr-veiledet-hoy-intensitet-fokusert-ultral lyd>. Saken var første gang oppe i Bestillerforum RHF den 14.03.2016 basert på et metodevarsel (ID2016\_007) og beslutningen ble at det da var for tidlig å igangsette en metodevurdering på metoden på det tidspunktet. Etter at saken var behandlet i mars 2016 ble en randomisert kontrollert studie publisert i august 2016. Siden da er det ikke publisert resultater fra andre studier.

### **Hva er essensiell tremor?**

Essensiell tremor er en av de vanligste nevrologiske sykdommene og rammer omtrent én prosent av befolkningen <https://tidsskriftet.no/2019/04/klinisk-oversikt/essensiell-tremor>. Selv om sykdommen kan oppstå i alle aldersgrupper er den mer vanlig hos eldre enn yngre. Det er omtrent like mange kvinner og menn som får sykdommen. Sykdommen kjennetegnes ved ufrivillige skjelvinger med relativt fast frekvens, men variable utslag [https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-essential-tremor?search=essential%20tremor%20treatment&topicRef=4898&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-essential-tremor?search=essential%20tremor%20treatment&topicRef=4898&source=see_link). Skjelvingene gir uleselig håndskrift og problemer med å spise, drikke, kle på seg og andre aktiviteter i dagliglivet. Det er uklart hva som forårsaker sykdommen og hvor skjelvingene har sitt utspring fra. Noen tror at skjelvingen har utspring fra ulike deler av hjernen som cerebellum, hjernestammen, talamus, sensorisk og motorisk hjernebark. Det finnes en rekke legemidler som benyttes i behandlingen av essensiell tremor. Dersom legemidler ikke har god nok virkning kan andre tilgjengelige behandlingsformer være aktuelle å forsøke, som dyp hjernestimulering og nevrokirurgi.

### **Hva er MR-veiledet ultralydbasert talamotomi?**

Ultralydbasert talamotomi er utprøvd i forskningsprosjekter i Europa, Nord-Amerika og Asia. MR-veiledningen brukes sammen med ultralyd. Denne behandlingen gjør at det blir laget en permanent varmeskade i hjernevevet i talamus. Varmeskaden tilsvarer de skadene som blir gjort ved hjernekirurgi. Britisk anbefaling åpner for bruk av MR-veiledet ultralydbasert talamotomi dersom det skjer i kliniske studier <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg617/chapter/1-Recommendations>. Metoden brukes også ved andre lidelser, som nevropatisk smerte og

Parkinsons sykdom <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/nevrologi/magnetisk-resonans-mr-veiledet-hoy-intensitet-fokusert-ultral lyd-exablate-tomablate-i-behandling-av-essensiell-tremor-nevropatiske-smerter-nevralgi-og-parkinsons-sykdom>.

### Hva sier forskningen?

I randomiserte kontrollerte studier sammenlignes effekten ved at pasientene fordeles tilfeldig i kontrollgruppe og tiltaksgruppe. Når et nytt tiltak testes ut, randomiseres pasientene i to grupper. Den ene gruppen får behandling (tiltaksgruppe), mens den andre gruppen (kontrollgruppen) ikke får behandling eller får såkalt placebo, eller en annen konkurrerende behandling. Randomisering gjøres for å sikre sammenlignbare grupper slik at observerte forskjeller i effekt kan tilskrives selve behandlingen og ikke andre faktorer. I den nevnte randomiserte kontrollerte studien var spørsmålet; hva er effekten av MR-veiledet ultralydbasert talamotomi hos pasienter med essensiell tremor?

Resultatene fremstilt i tabell 1 og 2 nedenfor viser at sammenlignet med narrebehandling gir MR-veiledet ultralydbasert talamotomi:

- flere uønskede hendelser (høy tillit)
- reduksjon i skjelvinger (høy tillit)
- trolig bedre livskvalitet (middels tillit)
- trolig bedre funksjon (middels tillit)

**Tabell 1 for uønskede hendelser**

| Hva skjer?                                                                                                                                                                                                                                                | Narrebehandling                                   | MR-veiledet ultralydbasert talamotomi                           | Tillit til resultatet <sup>1</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Uønskede hendelser - hovedsakelig lammelser, nummenhet, gangforstyrrelser, og ubehageligheter relatert til selve prosedyren<br>MR-veiledet ultralydbasert talamotomi øker antallet som får uønskede hendelser sammenlignet med narrebehandling            | 60<br><br>per 100 pasienter med essensiell tremor | 89<br><br>per 100 pasienter med essensiell tremor (62 til 100)* | ++++<br><br>Stor                   |
| * Tallene i parentes viser feilmarginen (95 % konfidensintervall) - et mål på hvor usikkert resultatet er på grunn av tilfeldigheter. <sup>1</sup> Tilliten til resultatet handler om hvor trygge vi kan være på at resultatet gjenspeiler virkeligheten. |                                                   |                                                                 |                                    |

**Tabell 2 for skjelvinger, livskvalitet og funksjon**

| Hva skjer?                                                                                                  | Narrebehandling                                                                                                  | MR-veiledet ultralydbasert talamotomi                                                                          | Tillit til resultatet <sup>1</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Skjelvinger<br>MR-veiledet ultralydbasert talamotomi reduserer skjelvinger sammenlignet med narrebehandling | 43,1<br><br>poeng på en skala fra 0 som indikerer ingen skjelvinger til 152 som er alvorlige skjelvinger (13,1)* | 7,4<br><br>poeng på en skala fra 0 som indikerer ingen skjelvinger til 152 som er alvorlige skjelvinger (3,9)* | ++++<br><br>Stor                   |

|                                                                                                                      |                                                                                             |                                                                                             |                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Livskvalitet<br>MR-veiledet ultralydbasert talamotomi gir trolig bedre livskvalitet sammenlignet med narrebehandling | 41,4<br>poeng på en skala fra 0 til 120 der lavere verdier betyr bedre livskvalitet (19,4)* | 23,1<br>poeng på en skala fra 0 til 120 der lavere verdier betyr bedre livskvalitet (16,9)* | <br>Middels |
| Funksjon<br>MR-veiledet ultralydbasert talamotomi gir trolig bedre funksjon sammenlignet med narrebehandling         | 15,6<br>poeng på en skala fra 0 til 32 der lavere verdier betyr bedre funksjon (4,6)*       | 6,2<br>poeng på en skala fra 0 til 32 der lavere verdier betyr bedre funksjon (5,6)*        | <br>Middels |

\* Tallene i parentes viser spredningen fra gjennomsnittet (pluss, minus). <sup>1</sup> Tilliten til resultatet handler om hvor trygge vi kan være på at resultatet gjenspeiler virkeligheten.

Siden dette er resultater fra kun én randomisert studie så bør de tolkes med forsiktighet. Det er registrert pågående effektstudier og de aller fleste er ferdig med rekrutteringen. En av studiene med til sammen 72 pasienter er forventet ferdigstilt i desember 2021

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01827904>. Selv om de blir ferdige, vet vi ikke når de blir publisert, eller om de vil endre tilliten til resultatene vi allerede har. I søk etter retningslinjer, systematiske oversikter og enkeltstudier kommer både treff fra UpToDate og den randomiserte kontrollerte studien samt at det ikke finnes en Cochrane oversikt om dette. Når ny forskning publiseres vil det føre til nye treff.

**Tabell 3 Hva er denne informasjon basert på?**

|                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Referanse</b>                    | <b>Elias et.al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor. N Engl J Med 2016;375:730-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1600159</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Populasjon<br/>Antall (n)</b>    | <p>Pasienter med moderat til alvorlig grad av skjelvinger og som ikke hadde oppnådd ønsket behandlingseffekt av minst to ulike behandlingstiltak.</p> <p>N= 56    66 % menn    73 % kaukasisk    70,8 år    26,9 BMI</p> <p>Gjennomsnittlig symptomer i over 28 år, diagnose i over 16 år og medisinsk behandling i over 13 år. 72 % hadde andre familiemedlemmer med samme symptomer. Skjelvinger i hånd var oppgitt som 18,1 og generelle skjelvinger skåret 50,1.</p> |
| <b>Tiltak</b>                       | <p>MR-veiledet ultralydbasert talamotomi brukes til å lage en permanent varmeskade i hjernevevet talamus. Leverandør InSightec.</p> <p>Gjennomsnittlig 18,5 sonikasjonsprosesser ble utført<br/>Høyest energi var 14497 (fra 3500 til 34860)<br/>Temperatur var 55,6 (fra 50 til 60,7)</p>                                                                                                                                                                               |
| <b>Sammenligning<br/>Antall (n)</b> | N= 20 Narreprosedyre (alt likt som tiltaksgruppa gjennomsnittlig 15,3 prosesser med unntak av selve ultralydenergien. Relativ lik populasjonen i intervensjonsgruppa med unntak av at kontrollgruppa hadde noen færre med asiatisk bakgrunn (20 %), noe lavere skåring på skjelving (16 på hender og total 44,1) og noe høyere andel menn (75 %).                                                                                                                        |
| <b>Utfallsmål</b>                   | <p>3 måneder etter behandling ble følgende utfall målt og rapportert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Skjelving målt med «Clinical Rating Scale for Tremor», går fra 0 til 32 for tremor på hender og fra 0 til 152 totalt. Høy skåring indikerer mer skjelving. Video av pasientenes skjelvinger vurdert av nevrologer</li> </ul>                                                                                                                          |

|                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Livskvalitet målt med "Quality of Life in Essential Tremor Questionnaire" med 30 spørsmål på fem områder om kommunikasjon, arbeid, fritid, fysiske og psykiske forhold som rangeres fra 0 som betyr aldri til 4 som betyr hele tiden.</li> <li>• Uønskede hendelser oppgitt hovedsakelig som lammelser, nummenhet, gangforstyrrelser, hodepine, fatigue, tinnitus og ubehag relatert til selve prosedyren som smerter og ubehag i hode, svimmelhet, kvalme, ryggsmerte og angst.</li> <li>• Funksjon målt med flere delspørsmål om arbeid, sosiale aktiviteter og aktiviteter i dagliglivet som å snakke, spise, drikke, hygiene og påkledning</li> </ul> <p>Utfallsmålinger utover tre måneder er ikke tilgjengelig ettersom kontrollgruppa da byttet over til samme behandling som tiltaksgruppa hadde fått. Langtidsmålingene svarer på hvordan det går med de som fikk behandlingen som i en observasjonsstudie.</p> |
| <b>Resultatene</b>                         | <p>Intervensjon vs kontroll (spredning rundt gjennomsnittet)</p> <p>Skjelvinger 7,4 (+/- 3,9) vs 43,1 (+/- 13,1) omregnet til MD -35,7 (-41,53-29,87)</p> <p>Ingen uønskede hendelser 6/56 vs 8/20 snudd og omregnet til RR 1,49 (1,03-2,15)</p> <p>Livskvalitet 23,1 (+/- 16,9) vs 41,4 (+/- 19,4) omregnet til MD -18,3 (-27,89-8,71)</p> <p>Funksjon 6,2 (+/- 5,6) vs 15,6 (+/- 4,6) omregnet til MD -9,40 (-11,89-6,91)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Risiko for systematiske skjevheter</b>  | <p><b>Liten risiko</b> for systematiske skjevheter i effektestimaterne. Ingenting tydet på seleksjonsskjevhet, ingen frafall og ingen rapporteringsskjevhet, men manglende blinding av de som utførte behandlingen og de som fikk behandlingen medførte at disse stort sett klarte å forstå selv hva slags gruppe de var i. Blindingen av de som målte resultatene var opprettholdt.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>GRADE</b>                               | <p><b>Høy</b> ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Vi har stor tillit til at effektestimaterne om skjelvinger og uønskede hendelser ligger nær den sanne effekten.</p> <p><b>Middels</b> ⊕⊕⊕⊖</p> <p>Vi har middels tillit til effektestimaterne om livskvalitet og funksjon fordi resultatet var upresist med bredt konfidensintervall. Det ligger sannsynligvis nær den sanne effekten, men det er også en mulighet for at den kan være forskjellig.</p> <p>GRADE referanse <a href="https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00413-0/pdf">https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00413-0/pdf</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Kilder</b>                              | <p><a href="https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1600159?articleTools=true">https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1600159?articleTools=true</a></p> <p><a href="https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1600159/suppl_file/nejmoa1600159_protocol.pdf">https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1600159/suppl_file/nejmoa1600159_protocol.pdf</a></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Hvordan finne frem til forskningen?</b> | <p>Pyramidesøk <a href="https://plus.mcmaster.ca/helsebiblioteket/">https://plus.mcmaster.ca/helsebiblioteket/</a> Søk på essential tremor</p> <p>Søk i UpToDate <a href="https://www.uptodate.com/contents/search">https://www.uptodate.com/contents/search</a> Søk på essential tremor</p> <p>Søk i Cochrane: <a href="https://www.cochranelibrary.com/search">https://www.cochranelibrary.com/search</a> Søk på focused ultrasound thalamotomy with magnetic resonance imaging guidance for essential tremor</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

13.01.2020

Forfattet av: Therese Kristine Dalsbø

Kommentert av: Atle Fretheim, Elisabet Hafstad og Øyvind Melien

Saksnummer: 27-20

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF                                                    |
| <b>Fra:</b>  | Folkehelseinstituttet (FHI), ved Ingrid Kristine Ohm og Atle Fretheim |
| <b>Dato:</b> | 08.01.2020                                                            |

### ID2019\_073 Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME) - dokumentasjonsvurdering

#### Hva saken omhandler i korte trekk

Notat vedrørende FHIs vurdering av tilgjengelig dokumentasjon for bruk av transanal total mesorektal eksisjon (TaTME) til behandling av svulster i endetarm.

#### Bakgrunn for saken

I møte 17.06.2019 i Bestillerforum RHF ble det behandlet en sak basert på en metodevurdering om en kirurgisk teknikk: TaTME, samt et notat fra Norsk Gastro-Intestinal Cancer gruppe. På bakgrunn av dette ble det bestemt følgende: «*Folkehelseinstituttet gjennomfører et litteratursøk for å identifisere tilgjengelig dokumentasjon. Folkehelseinstituttet oppsummerer sine funn og kommer tilbake til Bestillerforum RHF med en anbefaling på hensiktsmessig nivå for metodevurdering.*» (protokoll fra møte i Bestillerforum RHF).

#### Informasjon til Bestillerforum RHF

Systematiske oversikter og metaanalyser

Vi identifiserte ni relevante systematiske oversikter (se Vedlegg 1), som alle i hovedsak er basert på resultater fra ikke-randomiserte studier. Det er stort sett de samme studiene går igjen i alle oversiktene. Fem av de systematiske oversiktsartiklene/metaanalysene ble publisert i 2019, mens fire ble publisert i 2018. Alle forfatterne konkluderer med at TaTME ser ut til å være en sikker og effektiv metode. Samtidig presiseres det at dataene hovedsakelig er basert på observasjonelle studier og at det kreves data fra randomiserte, kontrollerte studier for bedre å kunne fastslå metodens effekt og sikkerhet.

Resultater fra én randomisert kontrollert studie

Basert på søkestrategien til den systematiske oversikten til Hu et al (1) gjennomførte vi et søk etter nylig publiserte kliniske studier. Oppdateringssøket gav 659 treff. Av disse fant vi én artikkel basert på en randomisert, kontrollert studie med relevant populasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål (2). Studien er presentert i tabellform i Vedlegg 2. Resultatene (se

utdrag av tabell under) viste ingen sikre forskjeller mellom bruk av TaTME og laparoskopisk TME med hensyn på langtidsoverlevelse eller tilbakefall, men studien var liten (totalt 100 pasienter) og resultatene anses som svært usikre på grunn av lav presisjon (brede 95 % konfidensintervall - se utdrag av tabell under). Forfatterne konkluderer, rimeligvis, med at det er behov for mer robust evidens og henviser til to pågående randomiserte, kontrollerte studier.

| Intervensjon vs komparator                     | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME) | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME) |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Antall pasienter</b>                        | 50                                          | 50                                              |
| <b>5-års lokal tilbakefallsrate</b> (95 % KI)  | 2,6 % (2,3-7,5 %)                           | 4,8 % (1,7-11,3 %)                              |
| <b>5-års total tilbakefallsrate:</b> (95 % KI) | 15,5 % (4,9-26,1 %)                         | 25,1 % (12,8-37,4 %)                            |
| <b>5-års sykdomsfri overlevelse</b> (95 % KI)  | 73,9 % (61,0-86,8 %)                        | 71,9 % (58,9-84,8 %)                            |
| <b>5-års total overlevelse</b> (95 % KI)       | 87,0 % (77,0-97,0 %)                        | 74,4 % (61,7-87,1 %)                            |

Pågående systematiske oversikter og metaanalyser

Vi identifiserte én pågående systematisk oversikt og metaanalyse; se Vedlegg 3 (3). I protokollen for denne oversikten oppgir forfatterne at de vil sammenlikne flere ulike kirurgiske metoder ved rektalkreft, inkludert TaTME, og at de kun vil basere seg på randomiserte, kontrollerte studier. Oversikten var opprinnelig estimert til å skulle være ferdig i 2018.

Pågående kliniske studier

Vi identifiserte flere pågående randomiserte, kontrollerte studier av langtidseffekt og sikkerhet av TaTME (Vedlegg 4). De fleste av disse studiene skal ferdigstilles i perioden 2019-2026.

Oppsummert:

- Det foreligger en del effekt- og sikkerhetsdata fra ikke-randomiserte studier
- Flere systematiske oversikter er basert på de samme ikke-randomiserte studiene
- De systematiske oversiktene presenterer ikke langtidsdata utover 2 år med hensyn på overlevelse og tilbakefall
- Det virker å være få randomiserte, kontrollerte studier per nå, men det er flere pågående studier som ferdigstilles i løpet av de nærmeste årene

## Konklusjon

På nåværende tidspunkt virker det å foreligge resultater hovedsakelig fra ikke-randomiserte studier med begrensede langtidsdata på overlevelse og tilbakefall, og vi har kun identifisert ett lite randomisert forsøk. FHI anser det derfor som hensiktsmessig å vente, og gjøre en ny vurdering av behovet for en fullstendig metodevurdering når det foreligger resultater fra flere randomiserte studier, med sikrere resultater.

## Vedlegg 1

### Systematiske oversiktsartikler og metaanalyser

| Rausa et al (4)      | Systemic review and network meta-analysis comparing minimal surgical techniques for rectal cancer: quality of total mesorectum excision, pathological, surgical, and oncological outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forfattere           | Emanuele Rausa, Federica Bianco, Michael E. Kelly, Alberto Aiolfi, Fausto Petrelli, Gianluca Bonitta, Giovanni Sgroi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| År                   | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Tidsskrift           | Journal of Surgical Oncology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Studier: 23 stk      | <b>Retrospektive kohortestudier:</b><br>Valverde <i>et al</i> ; 2017 (n=130)<br>Kim HJ <i>et al</i> ; 2018 (n=85)<br>Lee KY <i>et al</i> ; 2018 (n=62)<br>Marks <i>et al</i> ; 2016 (n=34)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2018 (n=300)<br>D'Annibale <i>et al</i> ; 2013 (n=100)<br>Serin <i>et al</i> ; 2015 (n=79)<br>Bedirli <i>et al</i> ; 2016 (n=63)<br>Park <i>et al</i> ; 2010 (n=123)<br>Feroci <i>et al</i> ; 2016 (n=111)<br>Colombo <i>et al</i> ; 2016 (n=120)<br>Lee L <i>et al</i> ; 2019 (n=730)<br>Allemann <i>et al</i> ; 2016 (n=60)<br>Cho <i>et al</i> ; 2015 (n=556)<br>Veltcamp <i>et al</i> ; 2019 (n=64) | <b>Prospektive kohortestudier:</b><br>Kim YS <i>et al</i> ; 2016 (n=99)<br>Law <i>et al</i> ; 2019 (n=80)<br>Rasulov <i>et al</i> ; 2016 (n=45)<br>Bianchi <i>et al</i> ; 2010 (n=50)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2016 (n=50)<br>Esen <i>et al</i> ; 2018 (n=?)<br>Aselmann <i>et al</i> ; 2018 (n=85)<br>Velthuis <i>et al</i> ; 2014 (n=25) |
| Populasjon           | Pasienter med rektalkreft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Intervensjon         | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME), Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LapTME) eller robotassistert mesorektal eksisjon (RoTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Komparator           | Som over                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Utfallsmål i studien | <b>Primære utfallsmål:</b> Fullstendig mesorektum eksisjon, nesten fullstendig mesorektum eksisjon, ufullstendig mesorektum eksisjon, radial margin involvering, høstede lymfeknuter, lokalt tilbakefall, distalt tilbakefall<br><b>Sekundære utfallsmål:</b> Total komplikasjonsrate, anastomotisk lekkasje, sårinfeksjon, urinveisdysfunksjon, tarmobstruksjon, reoperasjon, 30-dagers mortalitet,                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Konklusjon           | "This study shows that <b>all three compared surgical approaches seem equally safe and effective</b> . They are comparable with regard to mesorectum excision, pathological and oncological results, as well as the short-term surgical complication rate. We advocate that <b>surgeons must choose their preferred approach</b> according to their expertise as no particular approach appears superior at present."                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lei et al (5)</b>        | <b>Trans-anal or trans-abdominal total mesorectal excision? A systematic review and meta-analysis of recent comparative studies on perioperative outcomes and pathological result</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Forfattere                  | PuRun Lei, Ying Ruan, Xiaofeng Yang, Jiafeng Fang, Tufeng Chen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| År                          | 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Tidsskrift                  | International Journal of Surgery                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Studier: 17 stk             | <b>Matchede kasus-kontrollstudier:</b><br>Velthius <i>et al</i> ; 2014 (n=50)<br>Fernandez-Hevia <i>et al</i> ; 2015 (n=74)<br>Chen <i>et al</i> ; 2016 (n=150)<br>De'Angelis <i>et al</i> ; 2015 (n=64)<br>Kanso <i>et al</i> ; 2015 (n=85)<br>Lelong <i>et al</i> ; 2016 (n=72)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2016 (n=50)<br>Marks <i>et al</i> ; 2016 (n=34)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2017 (n=200)<br>Kang <i>et al</i> ; 2018 (n=100)<br>Chang <i>et al</i> ; 2018 (n=46)<br>Sheng <i>et al</i> ; 2018 (n=84)<br>Persiani <i>et al</i> ; 2018 (n=92) | <b>Prospektive kohortstudier:</b><br>Chouillard <i>et al</i> ; 2016 (n=33)<br>Rasulov <i>et al</i> ; 2016 (n=45)<br>Mege <i>et al</i> ; 2018 (n=68)<br><br><b>Randomiserte kontrollerte studier (RCT):</b><br>Denost <i>et al</i> ; 2014 (n=100) |
| Populasjon                  | Pasienter diagnostisert med rektalkreft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Intervensjon                | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Komparator                  | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Utfallsmål i studien        | <b>Perioperative utfallsmål:</b> operasjonstid, estimert blodtap, gjeninnlegelsesrate, konversjonsrate, varighet på sykehusopphold, morbiditet<br><b>Patologiske utfallsmål:</b> distanse av cirkumferent reseksjonsmargin (CRM), CRM status, lengde av distal reseksjonsmargin (DRM), DRM status, kvalitet på mesorektum, høstede lymfeknuter                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Konklusjon                  | "This study suggests that the <b>TaTME approach is comparable with LaTME</b> , with potential advantages including reduced blood loss, shorter hospital stay, lower conversion and readmission rates, along with reduced overall postoperative morbidity. However, <b>long-term oncological and functional data are not yet available. The results should be interpreted with caution and further large RCTs performed to confirm its benefits.</b> "                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Gachabayov et al (6)</b> | <b>Does transanal total mesorectal excision of rectal cancer improve histopathology metrics and/or complication rates? A meta-analysis</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Forfattere                  | Mahir Gachabayov, Inna Tulina, Roberto Bergamaschi, Petr Tsarkov                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| År                          | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Tidsskrift                  | Surgical Oncology                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Studier: 6 stk              | <b>Prospektive kohortstudier:</b><br>ESPC (European society of coloproctology); 2018 (n=2579)<br>Seow-En <i>et al</i> ; 2018 (n=21)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Retrospektive kohortstudier:</b><br>Law <i>et al</i> ; 2018 (n=80)<br>Lee KY <i>et al</i> ; 2018 (n=62)<br>Lee L <i>et al</i> ; 2018 (n=730)<br>Perez <i>et al</i> ; 2018 (n=115)                                                             |
| Populasjon                  | Pasienter diagnostisert med rektalkreft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Intervensjon                | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Komparator                  | Robotisk total mesorektal eksisjon (R-TME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Utfallsmål i studien        | <b>Perioperative utfallsmål:</b> operasjonstid, lengde på sykehusopphold, intrapoerativt blodtap, konversjon, postoperative komplikasjoner<br><b>Onkologiske utfallsmål:</b> mesorektal reseksjonskvalitet, høstede lymfeknuter, distal reseksjonsmargin, positiv cirkumferent reseksjonsmargin<br><b>Andre utfallsmål:</b> tilbakefall, 2 års totaloverlevelse, 2 års sykdomsfri overlevelse                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Konklusjon                  | "TaTME is a <b>promising</b> surgical technique and is <b>fully a safe, efficacious, and diffusible alternative</b> to LTME in managing mid- and distal rectal cancer. <b>Larger scale, national, multicentric RCTs are warranted</b> to further verify these results and the possible superiority of TaTME."                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                  |

| Hu et al (1)           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | The application of transanal total mesorectal excision for patients with middle and low rectal cancer                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forfattere             | Dongping Hu, Penghui Jin, Lidong Hu, Wenhan Liu, Weisheng Zhang, Tiankang Guo, Xiongfei Yang                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| År                     | 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tidsskrift             | Medicine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Studier: 13 stk        | <b>Matchede kasus-kontrollstudier:</b><br>Rasulov <i>et al</i> ; 2016 (n=45)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2015 (n=50)<br>Marks <i>et al</i> ; 2016 (n=34)<br>Lelong <i>et al</i> ; 2017 (n=72)<br>D'Ambrosio <i>et al</i> ; 2016 (n=30)<br>Chen <i>et al</i> ; 2016 (n=150)<br>Kanso <i>et al</i> ; 2015 (n=85)<br>Fernandez-Hevia <i>et al</i> ; 2015 (n=74)<br>De'Angelis <i>et al</i> ; 2015 (n=64)<br>Velthuis <i>et al</i> ; 2014 (n=50)                                                                                                                                                                                 | <b>Randomiserte kontrollerte studier (RCT):</b><br>Pontallier <i>et al</i> ; 2016 (n=72)<br>Chouillard <i>et al</i> ; 2016 (n=33)<br>Denost <i>et al</i> ; 2014 (n=100)                                                                                                                                |
| Populasjon             | Pasienter diagnostisert med rektalkreft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Intervensjon           | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Komparator             | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Utfallsmål i studien   | <b>Perioperative utfallsmål:</b> konversjon, operasjonstid, blodtap, ileus (tarmslyng), lengde på sykehusopphold, intraoperative komplikasjoner, postoperative komplikasjoner, makroskopisk kvalitet av mesorektum, «mobilization of the splenic flexure»<br><b>Onkologiske utfallsmål:</b> høstede lymfeknuder, distal reseksjonsmargin (DRM), positiv DRM, cirkumferent reseksjonsmargin (CRM), positiv CRM                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Konklusjon             | “The results of this meta-analysis show that <b>TaTME was associated with a reduction in the positive CRM rate</b> , TaTME thus could achieve complete tumor resection and improve long-term survival of patients with mid- and low-rectal cancer.”                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Rubinkiewicz et al (7) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Comparison of Short-Term Clinical and Pathological Outcomes after Transanal versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Low Anterior Rectal Resection Due to Rectal Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis                                                                               |
| Forfattere             | Mateusz Rubinkiewicz, Agata Czerwińska, Piotr Zarzycki, Piotr Małczak, Michał Nowakowski, Piotr Major, Andrzej Budzyński, Michał Pędziwiatr                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| År                     | 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Tidsskrift             | Journal of Clinical Medicine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Studier: 11 stk        | <b>Matchede kasusstudier:</b><br>De'Angelis <i>et al</i> ; 2015 (n=64)<br>Mege <i>et al</i> ; 2018 (n=68)<br>Persiani <i>et al</i> ; 2018 (n=92)<br>Rubinkiewicz <i>et al</i> ; 2018 (n=70)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>Kohortstudier:</b><br>Fernandez-Hevia <i>et al</i> ; 2015 (n=74)<br>Lelong <i>et al</i> ; 2017 (n=72)<br>Chang <i>et al</i> ; 2017 (n=63)<br>Chen <i>et al</i> ; 2016 (n=150)<br>Rasulov <i>et al</i> ; 2016 (n=45)<br>Chouillard <i>et al</i> ; 2016 (n=33)<br>Veltcamp <i>et al</i> ; 2019 (n=64) |
| Populasjon             | Pasienter med rektalkreft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Intervensjon           | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Komparator             | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Utfallsmål i studien   | <b>Onkologiske utfallsmål:</b> Fullstendig mesorektum eksisjon, R0 reseksjonsrate, høstede lymfeknuder, distal reseksjonsmargin (DRM), cirkumferent reseksjonsmargin (CRM)<br><b>Andre utfallsmål:</b> Mortalitet, intraoperative uønskede hendelser, operasjonstid, anastomotisk lekkasje, intraabdominal abscess, repoerasjon, varighet av sykehusopphold,                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Konklusjon             | “This is an updated meta-analysis including the most recently published trials and comprising only studies comparing pure TaTME with LaTME. The analysis showed the benefits of the TaTME technique regarding major postoperative morbidity but not for CRM and DRM as suggested previously. In <b>clinicopathological features, the transanal approach is not superior to LaTME</b> . Currently, the quality of the evidence on benefits of TaTME is low due to lack of randomized controlled trials. <b>To properly evaluate the feasibility, safety, and efficacy of TaTME, the results of large RCTs are required.</b> ” |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                     |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lin et al (8)        | Transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid and low rectal cancer: a meta-analysis of short-term outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                     |
| Forfattere           | Dezheng Lin, Zhaoliang Yu, Wenpei Chen, Jiancong Hu, Xuming Huang, Zhen He, Yi-feng Zou, Xiangnan Yu, Xuefeng Guo, Xiao-jian Wu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                     |
| År                   | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                     |
| Tidsskrift           | Videosurgery and other miniinvasive techniques (Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                     |
| Studier: 12 stk      | <b>Matchede kasus-kontrollstudier:</b><br>Fernandez-Hevia <i>et al</i> ; 2015 (n=74)<br>De'Angelis <i>et al</i> ; 2015 (n=64)<br>Chen <i>et al</i> ; 2016 (n=150)<br>Lelong <i>et al</i> ; 2017 (n=72)<br>Chang <i>et al</i> ; 2017 (n=46)<br>Mege <i>et al</i> ; 2018 (n=68)<br>Persiani <i>et al</i> ; 2018 (n=92)<br>Chen YT <i>et al</i> ; 2018 (n=126)<br>Roodbeen <i>et al</i> ; 2018 (n=82)<br>Rubinkiewicz <i>et al</i> ; 2018 (n=70)                                                                  | <b>Prospektive kohortestudier:</b><br>Chouillard <i>et al</i> ; 2016 (n=33)<br>Rasulov <i>et al</i> ; 2016 (n=45)   |
| Populasjon           | Pasienter med rektalkreft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                     |
| Intervensjon         | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                     |
| Komparator           | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                     |
| Utfallsmål i studien | <b>Intraoperative utfallsmål:</b> Estimert blodtap, operasjonstid, konversjonsrate, intraoperative komplikasjoner<br><b>Postoperative utfallsmål:</b> Postoperative komplikasjoner, anastomotisk lekkasje, ileus (tarmslyng), urinveis morbiditet, repoerasjon, gjeninnleggelse, varighet på sykehusopphold<br><b>Onkologiske utfallsmål:</b> Kvalitet på mesorektum, cirkumferent reseksjonsmargin (CRM), positiv CRM, distal reseksjonsmargin (DRM), positiv DRM, høstede lymfeknuder, og lokalt tilbakefall |                                                                                                                     |
| Konklusjon           | "TaTME offers a <b>safe and feasible alternative</b> to LaTME although the clinicopathological features were not superior to LaTME in this study. Currently, in view of the lack of evidence on benefits of TaTME, <b>further evaluation of TaTME necessitates large randomized control trials.</b> "                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                     |
| Jiang et al (9)      | Pathological outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review with meta-analysis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                     |
| Forfattere           | Hong-Peng Jiang, Yan-Sen Li, Bo Wang, Chang Wang, Fan Liu, Zhan-Long Shen, Ying-Jiang Ye, Shan Wang                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                     |
| År                   | 2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                     |
| Tidsskrift           | Surgical Endoscopy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                     |
| Studier: 10 stk      | <b>Matchede kasus-kontrollstudier:</b><br>Velthius <i>et al</i> ; 2014 (n=50)<br>Fernandez-Hevia <i>et al</i> ; 2015 (n=74)<br>De'Angelis <i>et al</i> ; 2015 (n=64)<br>Chen <i>et al</i> ; 2016 (n=150)<br>Marks <i>et al</i> ; 2016 (n=34)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2016 (n=50)<br>Rasulov <i>et al</i> ; 2016 (n=45)<br>Lelong <i>et al</i> ; 2016 (n=72)                                                                                                                                                | <b>Prospektive kohortstudier:</b><br>Chouillard <i>et al</i> ; 2016 (n=33)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2017 (n=200) |
| Populasjon           | Pasienter diagnostisert med rektalkreft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                     |
| Intervensjon         | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                     |
| Komparator           | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                     |
| Utfallsmål i studien | <b>Patologiske utfallsmål:</b> cirkumferent reseksjonsmargin (CRM), positiv CRM (<1M), distal reseksjonsmargin (DRM), positiv DRM, kvalitet på mesorektum (komplett mesorektum), høstede lymfeknuder, lengde av spesimen                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                     |
| Konklusjon           | "This meta-analysis revealed that <b>taTME has more advantages on positive CRM, CRM, and DRM compared with laparoscopic TME</b> . Compared with laparoscopic TME, more <b>benefits of taTME on pathological outcomes remained undetected</b> still. The current findings are based mainly on observational studies. <b>Adequately powered RCTs are required.</b> "                                                                                                                                             |                                                                                                                     |

|                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                          |  |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Zhang et al (10)     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Short- and long-term outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid-to-low rectal cancer: a meta-analysis                                                                                   |  |
| Forfattere           | Xuan Zhang, Yi Gao, XingLong Dai, HongTao Zhang, ZhongJun Shang, XinYi Cai, Tao Shen, XianShuo Cheng, Kun Yu, YunFeng Li                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| År                   | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Tidsskrift           | Surgical Endoscopy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Studier: 11 stk      | Ikke-randomiserte, kontrollerte studier (NRCT):<br>Lelong <i>et al</i> ; 2017 (n=72)<br>Rasulov <i>et al</i> ; 2016 (n=45)<br>Chouillard <i>et al</i> ; 2016 (n=33)<br>Marks <i>et al</i> ; 2016 (n=34)<br>Fernandez-Hevia <i>et al</i> ; 2015 (n=74)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2015 (n=50)<br>Chen CC <i>et al</i> ; 2016 (n=50)<br>De'Angelis <i>et al</i> ; 2015 (n=64)<br>Kanso F <i>et al</i> ; 2015 (n=85)<br>Velthius <i>et al</i> ; 2014 (n=50)                                                                                                 | Randomiserte kontrollerte studier (RCT):<br>Denost <i>et al</i> ; 2014 (n=100)                                                                                                                                           |  |
| Populasjon           | Pasienter diagnostisert med rektalkreft                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Intervensjon         | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Komparator           | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Utfallsmål i studien | Perioperative utfallsmål: operasjonstid, lengde på sykehusopphold, intrapoperativt blodtap, konversjon, postoperative komplikasjoner<br>Onkologiske utfallsmål: mesorektal reseksjonskvalitet, høstede lymfeknuter, distal reseksjonsmargin, positiv cirkumferent reseksjonsmargin<br>Andre utfallsmål: tilbakefall, 2 års totaloverlevelse, 2 års sykdomsfri overlevelse                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Konklusjon           | "TaTME is a <b>promising</b> surgical technique and is <b>fully a safe, efficacious, and diffusible alternative</b> to LTME in managing mid- and distal rectal cancer. <b>Larger scale, national, multicentric RCTs are warranted</b> to further verify these results and the possible superiority of TaTME."                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Aubert et al (11)    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Total mesorectal excision for low and middle rectal cancer: laparoscopic versus transanal approach—a meta-analysis                                                                                                       |  |
| Forfattere           | Mathilde Aubert, Diane Mege, Yves Panis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| År                   | 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Tidsskrift           | Surgical Endoscopy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Studier: 14 stk      | Matchede kasus-kontrollstudier:<br>Velthius <i>et al</i> ; 2014 (n=50)<br>Fernandez-Hevia <i>et al</i> ; 2015 (n=74)<br>De'Angelis <i>et al</i> ; 2015 (n=64)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2015 (n=50)<br>Chen <i>et al</i> ; 2016 (n=150)<br>Marks <i>et al</i> ; 2016 (n=34)<br>Lelong <i>et al</i> ; 2017 (n=72)<br>Chang <i>et al</i> ; 2017 (n=46)<br>Persiani <i>et al</i> ; 2018 (n=92)<br>Mege <i>et al</i> ; 2018 (n=68)                                                                                                                          | Prospektive kohortestudier:<br>Chouillard <i>et al</i> ; 2016 (n=33)<br>Rasulov <i>et al</i> ; 2016 (n=45)<br>Perdawood <i>et al</i> ; 2017 (n=300)<br><br>Retrospektive studier:<br>Veltcamp <i>et al</i> ; 2018 (n=64) |  |
| Populasjon           | Pasienter med kreft i midtre eller lavere del av rektum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Intervensjon         | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Komparator           | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Utfallsmål i studien | Mortalitet, anastomotisk lekkasje, reinnleggelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                          |  |
| Konklusjon           | "In conclusion, this meta-analysis confirmed that <b>TaTME for low and middle rectal cancer is safe, feasible, and can lead to a high quality of rectal cancer resection specimen</b> , with shorter length of stay, and lower readmission rate, overall and major morbidities, anastomotic leakage, and CRM involvement, than standard LaTME. This meta-analysis is <b>limited by the inclusion of non-randomized studies</b> . For this reason, <b>randomized controlled trial is needed</b> to confirm the advantages of this new surgical procedure." |                                                                                                                                                                                                                          |  |

## Vedlegg 2

### Randomisert kontrollert studie

| Denost et al (2)                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Transanal versus abdominal low rectal dissection for rectal cancer: long-term results of the Bordeaux' randomized trial |
|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forfattere                                                       | Quentin Denost, Paula Loughlin, Remy Chevalier, Bertrand Celerier, Romain Didailler, Eric Rullier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                         |
| År                                                               | 2017                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                         |
| Tidsskrift                                                       | Surgical Endoscopy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                         |
| Populasjon                                                       | Pasienter med kreft i lavere del av rektum                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                         |
| Intervensjon vs komparator                                       | Transanal total mesorektal eksisjon (TaTME)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Laparoskopisk total mesorektal eksisjon (LaTME)                                                                         |
| Antall pasienter                                                 | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 50                                                                                                                      |
| 5-års lokal tilbakefallsrate (local recurrence): % (95% CI)      | 2.6% (2.3-7.5%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 4.8% (1.7-11.3%)                                                                                                        |
| 5-års total tilbakefallsrate (overall recurrence): % (95% CI)    | 15.5% (4.9-26.1%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 25.1% (12.8-37.4%)                                                                                                      |
| 5-års sykdomsfri overlevelse (disease-free survival): % (95% CI) | 73.9% (61.0-86.8%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 71.9% (58.9-84.8%)                                                                                                      |
| 5-års total overlevelse (overall survival): % (95% CI)           | 87.0% (77.0-97.0%)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 74.4% (61.7-87.1%)                                                                                                      |
| Begrensninger                                                    | <p>"There are, however, a number of limitations to our study. Firstly, overall numbers are small and this study, which is a post hoc analysis, was not powered to assess for local recurrence. Secondly, the monocentric feature of our trial is also a strong limitation. Finally, all patients did not have at least a 5-year follow-up which may decrease the power of our long-term results."</p>                                        |                                                                                                                         |
| Konklusjon                                                       | <p>"To date the <b>existing evidence for TaTME is encouraging</b>; however, existing studies have largely included case series, with small numbers and wide heterogeneity. We now <b>need more robust evidence</b>, including data on recurrence and survival. Two multi-centre randomised controlled trials have already started data collection, COLORIII and GRECCAR 11, and will hopefully provide us with more definitive results."</p> |                                                                                                                         |

## Vedlegg 3

### Pågående systematiske oversikter og metaanalyser

| Comparison of short- and long-term outcomes of 4 current surgical techniques for management of rectal cancer: trial sequential analysis and network meta-analysis (3) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Forfattere                                                                                                                                                            | Bobo Zheng, Xubing Zhang, Xin Wang, Mingtian Wei, Quan Wang, Jiang Li, Liang Bi, Xiangbing Deng, Ziqiang Wang                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Påbegynt                                                                                                                                                              | 01.05.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Forventet ferdig                                                                                                                                                      | 31.08.2018                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Populasjon                                                                                                                                                            | Pasienter med rektalkreft/adenokarsinom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Intervensjon/komparator                                                                                                                                               | 1) Robotisk TME, 2) laparoskopisk TME, 3) åpen TME, og 4) transanal TME                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Utfallsmål                                                                                                                                                            | Flere, inkludert total overlevelse (overall survival) and sykdomsfri overlevelse (disease-free survival).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Studietyper som inkluderes                                                                                                                                            | Randomiserte kliniske studier                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Konklusjon                                                                                                                                                            | <p>"To date the <b>existing evidence for TaTME is encouraging</b>; however, existing studies have largely included case series, with small numbers and wide heterogeneity. We now <b>need more robust evidence</b>, including data on recurrence and survival. Two multi-centre randomised controlled trials have already started data collection, COLORIII and GRECCAR 11, and will hopefully provide us with more definitive results."</p> |

## Vedlegg 4

### Pågående kliniske studier

| Studie nummer/tittel                                                                                                                                                                                | Status/varighet/<br>studietype                          | Populasjon                                                      | Intervensjon vs<br>komparator                             | Utfallsmål                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT03413930/<br>Transanal Versus Laparoscopic Total<br>Mesorectal Excision for Rectal Cancer                                                                                                        | Not yet recruiting/<br>2019-2026; RCT<br>Kina           | Rektalt karsinom, 18-80 år, BMI<br><30, tumor <5 cm, n=120      | TaTME vs LaTME                                            | Flere, inkludert 3-års sykdomsfri overlevelse<br>(disease free survival), og 5-års total overlevelse<br>(overall survival)                                                                                                                     |
| NCT03242187/<br>Trans-anal Versus Laparoscopic TME for Mid<br>and Low Rectal Cancer (MansTaTME)                                                                                                     | Recruiting/<br>2017-2019; RCT<br>Egypt                  | Rektal cancer (midt/lav; dvs ikke<br>metastatisk), >18 år, n=30 | TaTME vs LaTME                                            | Flere, inkludert 30 måneders (=ca 3 år) sykdomsfri<br>overlevelse (disease-free survival)                                                                                                                                                      |
| NCT02966483/<br>Transanal Versus Laparoscopic Total<br>Mesorectal Excision For Rectal Cancer                                                                                                        | Recruiting/<br>2016-2025; RCT<br>Kina                   | Rektalt adenokarcinoma uten<br>mestastaser, 18-80 år, n=1114    | TaTME vs LaTME                                            | Flere med langtids oppfølging (1-5 år), inkludert 3-<br>års sykdomsfri overlevelse (disease free survival),<br>og 5-års total overlevelse (overall survival)                                                                                   |
| NCT02736942/<br>COLOR III Trial: Transanal vs Laparoscopic<br>TME (COLORIII)                                                                                                                        | Enrolling by invitation/<br>2016-2025; RCT<br>Nederland | Rektal cancer (midt/lav), uten<br>metastaser, >18 år, n=1104    | TaTME vs LaTME                                            | Flere med langtids oppfølging (1-5 år), inkludert 3-<br>års lokal tilbakefallsrate, 5-års morbiditetsrate, 5-års<br>mortalitetsrate, 5-års sykdomsfri overlevelse<br>(disease free survival), og 5-års total overlevelse<br>(overall survival) |
| NCT04098471/<br>Simple Transanal Local Excision · Transanal<br>Local Excision Following Radiotherapy Versus<br>Total Mesorectum Excision for the Treatment of<br>the Ultra-low T2N0M0 Rectal Cancer | Not yet recruiting/<br>2019-2026; RCT<br>Kina           | Rektalt adenokarcinoma, uten<br>metastaser, 18-75 år, n=300     | TaTME vs LaTME                                            | Flere, inkludert 5-års sykdomsfri overlevelse<br>(disease free survival), og 5-års total overlevelse<br>(overall survival)                                                                                                                     |
| NCT02584985/<br>Evaluate Efficacy, Morbidity and Functional<br>Outcome of Endoscopic TranAnal Proctectomy<br>vs Standard Transabdominal Laparoscopic<br>Proctectomy for Rectal Cancer (ETAP)        | Recruiting/<br>2016-2024; RCT<br>Frankrike              | Rektalt adenokarcinom, uten<br>metastaser, >18 år, n=226        | Endoscopic<br>Transanal<br>Proctectomy<br>(ETAP) vs LaTME | Flere, inkludert 3-års sykdomsfri overlevelse<br>(disease free survival)                                                                                                                                                                       |
| NCT03431428/<br>Comparison of Short-term Efficacy and Long-<br>term Prognosis for Reduction Surgery and<br>Radical Resection in Almost-cCR Rectal Cancer<br>Patients                                | Recruiting/<br>2018-2022; RCT<br>Kina                   | Rektalt adenokarcinom, uten<br>metastaser, 18-75 år, n=477      | TaTME vs<br>abdominoperineal<br>eksisjon                  | Flere, inkludert 3-års sykdomsfri overlevelse<br>(disease free survival), og 3-års total overlevelse<br>(overall survival)                                                                                                                     |

| Studie nummer/tittel                                                                                          | Status/varighet/<br>studietype                | Populasjon                                              | Intervensjon vs<br>komparator   | Utfallsmål                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NCT03422835/<br>Robotic Assisted Transanal Total Mesorectal<br>Excision Surgery for Rectal Cancer in Low Site | Not yet recruiting/<br>2018-2023; RCT<br>Kina | Rektalt adenokarcinom, 18-80<br>år, , tumor <4 cm, n=50 | Robotic TaTME vs<br>robotic TME | Flere, inkludert 3-års sykdomsfri overlevelse<br>(disease free survival), og 3-års total overlevelse<br>(overall survival) |

## Referanser

1. Hu D, Jin P, Hu L, Liu W, Zhang W, Guo T, et al. The application of transanal total mesorectal excision for patients with middle and low rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97(28):e11410.
2. Denost Q, Loughlin P, Chevalier R, Celerier B, Didailler R, Rullier E. Transanal versus abdominal low rectal dissection for rectal cancer: long-term results of the Bordeaux' randomized trial. *Surgical endoscopy* 2018;32(3):1486-94.
3. Zheng B, Zhang X, Wang X, Wei M, Wang Q, Li J, et al. Comparison of short- and long-term outcomes of 4 current surgical techniques for management of rectal cancer: trial sequential analysis and network meta-analysis [Protocol]. PROSPERO - International prospective register of systematic reviews: National Institute for Health Research; 2018. Available from: [https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.php?RecordID=102242&VersionID=1164558](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?RecordID=102242&VersionID=1164558)
4. Rausa E, Bianco F, Kelly ME, Aiolfi A, Petrelli F, Bonitta G, et al. Systemic review and network meta-analysis comparing minimal surgical techniques for rectal cancer: quality of total mesorectum excision, pathological, surgical, and oncological outcomes. *J Surg Oncol* 2019;119(7):987-98.
5. Lei P, Ruan Y, Yang X, Fang J, Chen T. Trans-anal or trans-abdominal total mesorectal excision? A systematic review and meta-analysis of recent comparative studies on perioperative outcomes and pathological result. *Int J Surg* 2018;60:113-9.
6. Gachabayov M, Tulina I, Bergamaschi R, Tsarkov P. Does transanal total mesorectal excision of rectal cancer improve histopathology metrics and/or complication rates? A meta-analysis. *Surgical oncology* 2019;30:47-51.
7. Rubinkiewicz M, Czerwinska A, Zarzycki P, Malczak P, Nowakowski M, Major P, et al. Comparison of Short-Term Clinical and Pathological Outcomes after Transanal versus Laparoscopic Total Mesorectal Excision for Low Anterior Rectal Resection Due to Rectal Cancer: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine* 2018;7(11).
8. Lin D, Yu Z, Chen W, Hu J, Huang X, He Z, et al. Transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid and low rectal cancer: a meta-analysis of short-term outcomes. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2019;14(3):353-65.
9. Jiang HP, Li YS, Wang B, Wang C, Liu F, Shen ZL, et al. Pathological outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a systematic review with meta-analysis. *Surgical endoscopy* 2018;32(6):2632-42.
10. Zhang X, Gao Y, Dai X, Zhang H, Shang Z, Cai X, et al. Short- and long-term outcomes of transanal versus laparoscopic total mesorectal excision for mid-to-low rectal cancer: a meta-analysis. *Surgical endoscopy* 2019;33(3):972-85.
11. Aubert M, Mege D, Panis Y. Total mesorectal excision for low and middle rectal cancer: laparoscopic versus transanal approach-a meta-analysis. *Surgical endoscopy* 2019.

## Sak 28-20.

## Notat

**Til:** Bestillerforum RHF

**Fra:** Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

**Dato:** 17. januar 2020

### Foreløpig behandling av to innkomne forslag vedrørende MS til Bestillerforum RHF sitt møte 24. februar

#### Bakgrunn

Det er sendt inn to forslag vedrørende MS fra klinikken som er planlagt til Bestillerforum RHF sitt møte 24. februar i tråd med vanlig saksgang. De to forslagene ligger ute for innspill og egnethetsvurdering. Forslagene (som er vedlagt notatet) er:

1. ID2019\_135\_Ocrelizumab (Ocrevus) til behandling av pasienter med relapserende multipel sklerose (RMS) med serumsyke eller nøytraliserende antistoffer og utilstrekkelig farmakodynamisk / klinisk effekt av rituximab.
2. ID2019\_142\_Natalizumab (Tysabri) for undergrupper av pasienter med attackpreget multipel sklerose (RRMS)

I Beslutningsforum RHF 18. november 2019 ble det besluttet at bruken av Tysabri og Gilenya begrenses til eksisterende pasienter, og at Ocrevus ikke innføres til behandling av RRMS.

Sykehusinnkjøp forhandler med selskapene bak disse MS-legemidlene med mål om at legemidlene kan bli tatt bruk så raskt som mulig til en kostnadseffektiv pris. MS-miljøet har kommet med forslag om metodevurdering av enkelte subgrupper av pasienter: Forslag ID2019\_135 og ID2019\_142.

#### Problemstilling

Det er viktig, om mulig, at selskapene rekker tilbudsfrist 2. april 2020 for kommende MS anbud. I henhold til ordinær møteplan vil dette kreve en positiv beslutning senest i Beslutningsforum for nye metoder sitt møte 30. mars 2020. Sykehusinnkjøp må i så fall levere prisnotat til Nye metoder innen 13. mars 2020. For å rekke dette ser Sykehusinnkjøp HF behov for drøfting og beslutning så raskt som mulig i Bestillerforum RHF.

Vi ber dere prioritere å få disse forslagene på agendaen for januarmøtet i Bestillerforum RHF.

Christina Kvalheim  
Rådgiver

# 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):

Nasjonal kompetansetjeneste for MS, Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssjukehus

Navn på kontaktperson:

Lars Bø

Telefonnummer:

97432421

E-postadresse:

Lars.bo@helse-bergen.no

Dato og sted:

Haukeland universitetssjukehus 12.12.19

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Behandling med natalizumab for undergrupper av pasienter med attackpreget multipel sklerose (RRMS)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Beslutningsforum vedtok nylig å ta bort muligheten for å starte opp høyeffektiv behandling av RRMS med Tysabri, en kan nå kun fortsette behandlingen hos pasienter som allerede står på medikamentet. Behandling med ocrelizumab skal fortsatt ikke kunne brukes ved RRMS, og Beslutningsforum vedtok også at det ikke kan startes ny behandling med fingolimod. Av MS-medikamentene som klassifiseres av fagmiljøene som «høyeffektive» står en da igjen med alemtuzumab, rituksimab, og kladribin. Fagmiljøet i Norge vurderer alemtuzumab som lite aktuell for det store flertall av RRMS-pasientene, fordi vi siste år har fått kjennskap til tilfeller av sjeldne, men alvorlige og dødelige bivirkninger av medikamentet, som sammen med en svært høy forekomst av autoimmun thyroideasykdom gjør at kostnad/nytte gradienten for pasienten og samfunnet oftest ikke gir indikasjon for dette behandlingsalternativet. De aktuelle høyeffektive behandlingsalternativene blir dermed rituksimab og kladribin for et flertall av pasientene. Beslutningsforums vedtak åpner ikke for unntak for disse alternativene hos RRMS-pasienter som trenger høyeffektiv MS-immunbehandling.

- Noen av MS-pasientene vil ha annen autoimmun sykdom, som Crohn's sykdom. Tarmsykdommen hos disse pasientene vil ikke kunne behandles med førstevalget, som ofte vil være en tumor nekrosefaktor alfa inhibitor. Dette fordi denne medikamentgruppen sannsynlig forverrer MS. Av de andre immunmodulerende medikamenter disse pasientene kan behandles med for sin tarmsykdom er det kun natalizumab som har en godt dokumentert effekt også ved MS. Dermed er det ønskelig at denne undergruppen av MS-pasienter kan behandles med natalizumab.
- Noen MS-pasienter vil ha en immunsvikt som følge av sin MS-sykdom, eller av andre årsaker. Pasientene kan få nedsatte nivåer av immunglobuliner, inkludert IgG og IgM. Hos disse pasientene vil det vurderes å være kontraindisert med oppstart av behandling med rituksimab eller kladribin. Å vente med oppstart av ny immunmodulerende behandling til immunglobulin-nivåene har steget til et medisinsk akseptabelt nivå vil utsette disse pasientene for risiko for ny sykdomsaktivitet. Hos disse pasientene vil nevrologer oftest finne at beste behandlingsalternativ er behandling med natalizumab, da dette vil gi mindre risiko for alvorlig infeksjon. Rituksimab er forbundet med en høyere infeksjonsrisiko, og vil oftest gi en ytterligere reduksjon i immunglobulin-nivå.
- Noen MS-pasienter vil ha terapivikt, tross behandling med rituksimab og kladribin. For disse pasientene vil det nå bli et valg mellom å anvende alemtuzumab, med god effekt men høy risiko for alvorlig bivirkning, eller en MS-immunbehandling med lavere effekt. For disse pasientene vil fagmiljøet vurdere det å ofte være en sterk indikasjon for behandling med natalizumab, ut fra behovet for en høyeffektiv immunmodulerende effekt samtidig med en lav risiko for alvorlig bivirkning.

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?)

Etter Beslutningsforums vedtak er det tilgjengelig høyeffektiv MS-behandling av RRMS med rituksimab eller kladribin (eventuelt alemtuzumab hos et lite mindretall med svært aktiv og alvorlig sykdom). Dagens tilbud forsinker sykdomsutviklingen ved RRMS, med reduksjon i attackefrekvens fra 50->70 %, og lavere risiko for invaliditetsutvikling over tid. Metoden vil komme i tillegg til dagens tilbud, hos en liten undergruppe av RRMS-pasientene.

| 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk?                                            | <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Er metoden relevant for utfasing?                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |

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

## 5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

\*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 <u>ikke</u> er CE-merket | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre                                                          | <input type="checkbox"/> |
| Screening                                                          | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud                        | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten                           | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv)                                                    | <input type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

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"/>            |

MS-behandling ved landets nevrologiske avdelinger

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"/> |

MS-behandlingene dekkes av helseforetakene

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

☐      ☐

Behandling med natalizumab er omtalt i nasjonale faglige retningslinjer og metodebok

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?))

Nevrologi, pasienter med attakkpreget MS (ca. 90 % av pasientene ved sykdomsdebut)

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 type="checkbox"/>            |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/>            |
| Etiske                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske                    | <input checked="" 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.

Hovedproblemstillingen er om medisinske data tilsier at det bør åpnes for behandling av pasienter i de omtalte undergruppene av RRMS med natalizumab på grunn av at dette gir en bedre effekt og/eller mindre risiko for disse pasientene.

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

Det er viktig at metodevurderingen gjennomføres fordi den omtalte undergruppen av pasienter ellers vil kunne motta en behandling med større risiko for forverring av sin MS-sykdom eller annen sykdom de har (inflammatorisk tarmsykdom), og/eller øket risiko for alvorlige infeksjoner, og/eller alvorlig bivirkning, som annen autoimmun sykdom. Dette er sykdommer som kan gi betydelig nedsatt livskvalitet, og hvor forverringer vil kunne ha varige konsekvenser

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MS er en kronisk ikke helbredelig nevrologisk sykdom som gir tap av fra 30- til mer enn 40 kvalitetsjusterte leveår. Sykdommen gir redusert livslengde

Forventet effekt

Mindre risiko og bedre behandlingseffekt

Sikkerhet

Behandling med natalizumab har omfattende sikkerhetsdata. Risiko for alvorlig bivirkning og død kan nå reduseres betydelig med et individualisert behandlings- og oppfølgingsopplegg. Dette gjelder spesielt risiko for den sjeldne, men alvorlige bivirkningen progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Antallet blir usikkert ut fra mangel på gode data på andelen av RRMS-pasienter som har autoimmun inflammatorisk tarmsykdom eller immunsvikt, og hvor det er indikasjon for oppstart med eller endring til høyeffektiv immunbehandling, eller som har hatt behandlingssvikt på både rituximab og cladribin. Vi anslår at andelen vil kunne være ca. 5 % av RRMS-pasientene med indikasjon for høyeffektiv immunbehandling.

## Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Konsekvenser kan bli færre MS-attakker, som vil gi færre sykehusinnleggelser og mindre funksjonstap for pasientene. Det vil kunne bli færre alvorlige infeksjoner, og en bedre behandling av pasientens inflammatoriske tarmsykdom, noe som også vil kunne gi færre sykehusinnleggelser. Det vil kunne bli færre alvorlige bivirkninger, som autoimmun sykdom. Dette vil spare helsevesenet for langvarig eller varig oppfølging og behandling av disse bivirkningene.

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

De eksisterende nasjonale faglige retningslinjer er ikke oppdatert etter Beslutningsforums aktuelle vedtak. De vil dermed uansett være et behov for revisjon av eksisterende nasjonale faglige retningslinjer.

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. Torkildsen Ø, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. Eur J Neurol. 2016 Jan;23 Suppl 1:18-27.
2. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2006 Mar 2;354(9):899-910.
3. Nelson SM, Nguyen TM, McDonald JW, MacDonald JK. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Aug 1;8:
4. Pagnini C, Arseneau KO, Cominelli F. Natalizumab in the treatment of Crohn's disease patients. Expert Opin Biol Ther. 2017 Nov;17(11):1433-1438.
5. Kimura K, Hunter SF, Thollander MS, Loftus EV Jr, Melton LJ 3rd, O'Brien PC, Rodriguez M, Phillips SF. Concurrence of inflammatory bowel disease and multiple sclerosis. Mayo Clin Proc. 2000 Aug;75(8):802-6. PubMed PMID: 10943233.
6. Zoehner G, Miclea A, Salmen A, Kamber N, Diem L, Friedli C, Bagnoud M, Ahmadi F, Briner M, Sédille-Mostafaie N, Kilidireas C, Stefanis L, Chan A, Hoepner R, Evangelopoulos ME. Reduced serum immunoglobulin G concentrations in multiple sclerosis: prevalence and association with disease-modifying therapy and disease course. Ther Adv Neurol Disord. 2019 Sep 27;12:
7. Luna G, Alping P, Burman J, Fink K, Fogdell-Hahn A, Gunnarsson M, Hillert J, Langer-Gould A, Lycke J, Nilsson P, Salzer J, Svenningsson A, Vrethem M, Olsson T, Piehl F, Frisell T. Infection Risks Among Patients With Multiple Sclerosis Treated With Fingolimod, Natalizumab, Rituximab, and Injectable Therapies. JAMA Neurol. 2019 Oct 7.
8. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB, Spigset O, Bø L. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. BMC Res Notes. 2019 Aug 12;12(1):497.

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

Biogen

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

Medikamentet har markedsføringstillatelse

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

Hovedtrekkene i forslaget er forelagt referansegruppen ved Nasjonal kompetansetjeneste for MS, som inkluderer nevrologer fra nevrologiske avdelinger i alle helseregioner, og leder i MS-forbundet. Referansegruppen står bak innsending av forslaget.

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.)

Lars Bø er leder i Nasjonal kompetansetjeneste for multippel sklerose. Han er medlem av fagrådet til MS-forbundet, og er medlem av LIS-spesialistgruppe for multippel sklerose (sykehusinnkjøp). Lars Bø har siste år mottatt lønn for arbeid som sakkyndig for Mylan i en patentsak vedørende patent for et doseregime for glatirameracetat, som er en injeksjonsbehandling med moderat effekt ved RRMS. Han har de siste 10 år ved en eller flere anledninger mottatt forelesningshonorar og/eller forskningsstøtte fra Roche, Biogen, Sanofi, Novartis, Merck.

# 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):

Seksjon for nevroimmunologi, Nevroklinikken, Akershus universitetssykehus

Navn på kontaktperson:

Trygve Holmøy

Telefonnummer:

91731968

E-postadresse:

Trygve.holmoy@medisin.uio.no

Dato og sted:

Akershus universitetssykehus 28.11.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:\*

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

Ocrelizumab til pasienter med relapserende multippel sklerose med serumsyke eller nøytraliserende antistoffer og utilstrekkelig farmakodynamisk/klinisk effekt av rituximab

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Beslutningsforum har nylig vedtatt å innføre rituximab som behandling av attackpreget multipl sklerose, mens ocrelizumab ikke innføres. Begge medikamenter er monoklonale antistoffer rettet mot CD20-antigenet på B-celler. Rituximab er et kimerisk antistoff der den antigenbindende delen er fra mus, og en betydelig andel utvikler antistoffer mot dette medikamentet (1, 2). Betydningen av dette er hos flertallet av pasientene usikker (2). Det er imidlertid utilstrekkelige kliniske data for å ekskludere en slik sammenheng, og det ser ut til å være en tydelig sammenheng mellom høye nivåer av antistoffer mot rituximab og farmakodynamisk effekt i form av redusert nivå av B-celler i blodet (2). Det er nylig påvist at effekten av ocrelizumab er dårligere hos pasienter som ikke har full deplesjon av B celler i blodet (3), og det er sannsynlig at det samme er tilfelle for rituximab.

Enkelte pasienter utvikler 1-2 uker etter behandling med rituximab klare symptomer på en forsinket immunologisk hypersensitivitetsreaksjon, der antistoffer mot rituximab danner immunkomplekser med rituximab (5-6). Disse pasientene kan få typiske symptomer med feber, artritt og utslett. Videre eksposisjon for rituximab vil være farlig og gir neppe effekt på MS-sykdommen. Hyppigheten av serumsyke er lav, men forekommer langthypigere ved behandling av autoimmune enn maligne sykdommer (4). Ved Akershus universitetssykehus har vi behandlet 135 pasienter med rituximab og av disse har to pasienter fått serumsyke. En av disse pasientene er publisert sammen med tre tilfeller fra Sverige (3). Disse pasientene har ikke hatt forventet fall i nivået av B-celler i blodet.

Ocrelizumab er humanisert og mindre enn 1 prosent av pasientene danner antistoffer mot medikamentet (7). Antistoffer mot rituximab vil ikke danne immunkomplekser med ocrelizumab, fordi primærstrukturen til den antigenbindende delen av rituximab og ocrelizumab er ulike. Både vi og svenske MS-spesialister med stor erfaring aen rituximabbehandling av MS, har anbefalt å skifte behandling til et humanisert anti CD20-antistoff dersom pasienten utvikler serumsyke, høye nivåer av antistoffer mot rituximab og mangelfull farmakodynamisk effekt (persisterende B-celler i blodet) (4).

Ved Ahus har vi skiftet behandling til ocrelizumab hos to pasienter med serumsyke, høye nivåer av antistoffer og utilstrekkelig B-celledeplesjon, i begge tilfeller med god klinisk og farmakodynamisk effekt og uten residiv av serumsyke.

For mange pasienter med relapserende MS er rituximab et godt medikament, og de aller fleste kontinuerer behandlingen uten problemer. Det er imidlertid nødvendig å ha tilgang til et humanisert monoklonalt anti CD20-antistoff for det mindretallet av pasienter som av nevnte grunner ikke tolerer denne behandlingen, eller som ikke kan forventes å ha effekt av den. Alternativet vil være å bytte slike pasienter til et medikament med annen virkningsmekanisme (mavenclad eller alemtuzumab), med dårligere forventet effekt og for alemtuzumab også en mer ugunstig bivirkningsprofil.

Det vil være mindre aktuelt å starte behandling med rituximab til nye pasienter med relapserende MS, dersom det ikke er mulig å tilby ocrelizumab til de som utvikler serumsyke eller høye nivåer av antistoffer med blokkert farmodynamisk effekt. Dette vil ha økonomiske konsekvenser ( redusert bruk av det rimeligste medikamentet) og etiske konsekvenser (ikke skade-prinsippet). Bruk av rituximab utenfor godkjent indikasjon og uten at det er gjennomført fase III-studier setter særskilte krav til at pasienter følges opp. Det er i et slikt perspektiv særlig viktig å kunne tilby optimal behandling dersom det oppstår påregnelige komplikasjoner, eller tegn til at behandlingen ikke virker optimalt hos den enkelte pasient.

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?)

Pasienter som har utviklet serumsyke under behandling med rituximab har vært skiftet til ocrelizumab, eventuelt ofatumumab (arzerra®). Ofatumumab har som rituximab vist god effekt mot relapserende MS i fase III-studie, men er trukket fra markedet. Ocrelizumab er derfor eneste tilgjengelige alternativ.

De foreslåtte metoden innebærer et begrenset bruk av ocrelizumab innenfor meget snevre grenser, og vil først og fremst gjøre det mulig å videreføre praksis med å starte nye pasienter på rituximab.

- | 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 type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| En sammenligning mellom flere metoder                              | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Er metoden tatt i bruk?                                            | <input checked="" 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 checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis       | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| Er metoden relevant for utfasing?                                  | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |

Nei

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

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

\*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 <u>ikke</u> er CE-merket | <input type="checkbox"/> |
| Prosedyre                                                          | <input type="checkbox"/> |
| Screening                                                          | <input type="checkbox"/> |
| Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud                        | <input type="checkbox"/> |
| Organisatorisk oppsett av helsetjenesten                           | <input type="checkbox"/> |
| Annet (beskriv)                                                    | <input type="checkbox"/> |

"Klikk her og beskriv. Inkluder eventuelt hvem som er ansvarlig for utvikling av metoden"

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"/>            |

Pasienter med MS behandles ved alle landets nevrologiske avdelinger

- |                                                                        |                                     |                                     |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 6. 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"/>            |

Behandlingen administreres ved sykehus og betales av helseforetaket.

- |                                                                                                                    |                                     |                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|
| 7. Er metoden omtalt i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer utarbeidet av Helsedirektoratet? | Ja                                  | Nei                      |
|                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Det er anført i Nasjonale faglige retningslinjer for behandling av multipel sklerose at ocrelizumab er under vurdering i Nye metoder.

Behandling med rituximab er omtalt som eksperimentell behandling. Problemstillingen med serumsyke var ikke erkjent da retningslinjene ble skrevet, og er ikke nevnt

- |                                                                        |                          |                                     |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|
| 8. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? | Ja                       | Nei                                 |
|                                                                        | <input type="checkbox"/> | <input checked="" type="checkbox"/> |

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

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

Metoden gjelder nevrologi og berører pasienter med relapserende multipel sklerose.

10. 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 type="checkbox"/>            |
| Organisatoriske konsekvenser | <input type="checkbox"/>            |

|           |                                     |
|-----------|-------------------------------------|
| Etiske    | <input checked="" type="checkbox"/> |
| Juridiske | <input checked="" type="checkbox"/> |

11. 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.

Hovedproblemstillingen er om det bør åpnes for at pasienter med relapserende multipel sklerose, som under behandling med rituximab utvikler kliniske tegn til serumsyke og/eller høye nivåer av antistoffer mot ocrelizumab og teg til mangelfull farmakodynamisk eller klinisk respons. Vurderingen krever kliniske, immunologiske og farmakologiske kunnskaper, og egner seg neppe for PICO-analyse.

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

Det er økende bruk av rituximab ved relapserende multipel sklerose. Dersom dette fortsetter må vi regne med flere pasienter som utvikler serumsyke/høye nivåer av antistoffer og blokkert farmakodynamisk effekt. Spesialisthelsetjenesten sparer betydelige summer på at rituximab erstatter mer kostbare og til dels mindre effektive medisiner. Dersom klinikere ikke har et trygt anti CD20-alternativ å tilby de relativt få pasientene klare negative konsekvenser av antistoffer mot rituximab, vil det være mindre aktuelt å tilby rituximab til nye pasienter. Dette har negative konsekvenser for pasienter som derved får mindre effektiv behandling, og for spesialisthelsetjenesten som får økte utgifter. Pasienter vil bli skadelidende ved at de ikke kan få alternativt medikament med den virkningsmekanismen man har vurdert som mest gunstig for dem.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

MS er en potensielt invalidiserende sykdom som reduserer forventet livslengde med gjennomsnittlig syv år. Serumsyke er vanligvis selvbegrensende men krever ofte sykehusinnleggelse og behandling med steroider og anti-inflammatoriske medikamenter. Re-eksposisjon kan gi livstruende anafylaktisk reaksjon. Bytte av behandlingsprinsipp (til annet enn anti CD20-behandling) kan forverre prognosen.

Forventet effekt

Behandling av relapserende MS med rituximab vil fortsatt kunne gjennomføres på en mest mulig forsvarlig måte

Sikkerhet

Effekt og sikkerhet ved Ocrelizumab og rituximab ved relapserende MS er nylig vurdert i en fullstendig metodevurdering. For den spesielle problemstillingen med serumsyke/høye nivåer av antistoffer med blokkerende farmakodynamisk effekt er det kun kasuistisk og indirekte evidens.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ettersom irtuxmab ikke er undersøkt i fase III-studier, kan antall pasienter kun anslås ut fra spåkalte virkelighetsdata og kasuistiske rapporter. Vi anslår at mellom 1 og 10 prosent av pasientene som starter behandling med rituximab vil være aktuelle for overgang til annen B-celleterapi av de grunner som er omtalt her. Dersom det kun åpnes for ocrelizumab til pasienter som har klinisk serumsyke, vil dette ligge rundt en prosent eller lavere, basert på klinisk erfaring fra Norge og Sverige (4). Dersom det åpnes for pasienter som har høye nivåer av antistoffer mot rituximab og blokkert farmakodynamisk effekt, eventuelt mangelfull klinisk effekt i form av attakker eller nye MR-lesjoner, vil andelen kunne ligge nærmere 10% av de som starter med rituximab.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Bruken av rituximab vil kunne videreføres til nye pasienter på en mest mulig forsvarlig måte. Dette vil spare helsetjenesten for betydelige beløp. Pasienter som det her foreslås å tilby ocrelizumab vil uansett ikke kunne kontinuere behandling med rituximab. De vil i praksis bytte til ladribin (mavenclad®) eller alemtuzumab, dersom de ikke kan tilbys ocrelizumab. Ekstrakostnaden vil derfor utgjøres av prisforskjellen mellom ocrelizumab og disse medikamentene. På grunn av den høye forekomsten av sekundær autoimmunitet og alvorlige infusjonsreaksjoner ved alemtuzumab har EMA nylig begrenset bruk av dette preparatet (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lemtrada>). I praksis vil det neppe være aktuelt å tilby alemtuzumab til pasienter som allerede har hatt en alvorlig immunologisk medikamentreaksjon (8). Det reelle alternativet og sammenligningsgrunnlaget er derfor kun mavenclad.

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

Nasjonale faglige retningslinjer er allerede utdatert som følge av faglig utvikling, endrete SPC'er for flere av preparatene (innskjerping av indikasjon/kontraindikasjon for alemtuzumab og fingolimod), og som følge av nylig vedtak i beslutningsforum (innføring av rituximab, tilbaketrekking av natalizumab og fingolimod). Det er betydelig usikkerhet i fagmiljøet og blant pasientene som følge av dette. Mulighet til unntaksvis bruk av ocrelizumab innenfor rammene av dette forslaget vil lette revideringen av faglige retningslinjer.

14. 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. Dunn N, Juto A, Ryner M, Manouchehrinia A, Piccoli L, Fink K, Piehl F, Fogdell-Hahn A. Rituximab in multiple sclerosis: Frequency and clinical relevance of anti-drug antibodies. *Mult Scler.* 2018 Aug;24(9):1224-1233
2. Bar-Or A, Calabresi PAJ, Arnold D, Markowitz C, Shafer S, Kasper LH, Waubant E, Gazda S, Fox RJ, Panzara M, et al. 2008. Rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis: A 72-week, open-label, phase I trial. *Ann Neurol* 63: 395–400.
3. Hauser S et al. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Exposure–Response Analyses of Ocrelizumab in Patients With Multiple Sclerosis. Presented at the 71st American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting; May 4–10, 2019; Philadelphia, PA, USA
4. Holmøy T, Fogdell-Hahn A, Svenningsson A. Serum sickness following rituximab therapy in MS. *Neurol Clin Pract* 2019;9: 61-3 (epub ahead of print)
5. Bayer G, Agier MS, Lioger B, Lepelley M, Zenut M, Lanoue MC, Maillot F, Jonville-Bera AP. Rituximab-induced serum sickness is more frequent in autoimmune diseases as compared to hematological malignancies: A French nationwide study. *Eur J Intern Med.* 2019;67:59-64
6. Wolf AB, Ryerson LZ, Pandey K, McGettigan BM, Vollmer T, Corboy JR, Alvarez E. Rituximab-induced serum sickness in multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;36:101402.
7. Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, Giovannoni G, Hartung H-P, Hemmer B, Lublin F, Montalban X, Rammohan KW, Selmaj K, et al. 2017. Ocrelizumab versus Interferon  $\beta$ -1a in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 376: 221–234
8. Holmøy T, Fevang B, Olsen DB, Spigset O, Bø L. Adverse events with fatal outcome associated with alemtuzumab treatment in multiple sclerosis. *BMC Res Notes.* 2019 Aug 12;12(1):497

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

Roche

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

MT foreligger

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

Dette forslaget er forelagt Nasjonal kompetasetjeneste for MS ved leder Lars Bø, samt MS-forbundet i Norge ved leder Mona Enstad, som støtter forslaget.

18. 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.)

Trygve Holmøy er medlem av LIS spesialistgruppe for multippel sklerose (sykehusinnkjøp) , fagrådet til MS-forbundet i Norge, og er Norsk delegat i International MS Federation, og har vært rådgiver for Scientific Advisory Group i EMA. TH har mottatt forelesningshonorar og /eller forskningsstøtte fra Roche, Sanofi, Biogen, Novartis, Merck, Santen og Teva, og har inntil 2018 mottatt honorarer for rådgivning for Roche, Biogen, Sanofi, Novartis, og Merck. TH er nasjonal koordinator og sitter i styringsgruppen for en studie av langtidseffekt av ocrelizumab der Roche er sponsor, og har vært nasjonal koordinator/PI for kliniske MS-studier sponset av Merck og Biogen.

Saksnummer: 30-20

## Notat til Bestillerforum RHF

|              |                    |
|--------------|--------------------|
| <b>Til:</b>  | Bestillerforum RHF |
| <b>Fra:</b>  | Gunhild Hagen      |
| <b>Dato:</b> | 17.01.2020         |

### Status og tilbakemelding angående oppdrag om nedbrytbare beskyttere av polyetylenglykol (SpaceOAR Hydrogel)

ID-nummer: ID2018\_056

#### Bakgrunn

Folkehelseinstituttet har mottatt et oppdrag fra Bestillerforum RHF den 27.08.2018 om en hurtig metodevurdering av nedbrytbar beskytter (SpaceOAR Hydrogel) for å unngå skade på rektum ved strålebehandling av prostata <https://nyemetoder.no/metoder/nedbrytbare-beskyttere-av-polyetylenglykol-spaceoar-hydrogel>

#### EUnetHTA prosjekt for vurdering av effekt og sikkerhet:

Oppdraget løses som en metodevurdering gjennom EUnetHTA som har igangsatt en evaluering av effekt og sikkerhet av nedbrytbar beskytter [https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Project-Plan\\_WP4\\_OTCA23\\_Collaborative-Assessments-OT\\_Final.pdf](https://eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Project-Plan_WP4_OTCA23_Collaborative-Assessments-OT_Final.pdf) (se også vedlegg).

EUnetHTA vil vurdere alle ulike typer av nedbrytbar beskytter under ett, men vil også rapportere på hvert enkelt utstyr separat. Denne rapporten planlegges ferdigstilt i juni 2020.

#### Helseøkonomisk vurdering:

FHI har inngått avtale om bruk av en eksisterende helseøkonomisk modell som med noen tilpasninger vil kunne brukes til å svar på spørsmål om kostnadseffektivitet av nedbrytbar beskytter (eksempelvis SpaceOAR). På bakgrunn av dette, vil FHI kunne levere en fullstendig metodevurdering bestående av effekt og sikkerhet (fra EUnetHTA), samt en helseøkonomisk analyse.

#### Videre prosess og tilbakemelding:

En fullstendig metodevurdering, som beskrevet, vil kunne leveres raskere enn en hurtigmetodevurdering, ettersom mye av forarbeidet er klart og FHI vil ikke være avhengig av

å vente på dokumentasjonspakke fra produsent.

Et spørsmål vi ønsker å ta opp med Bestillerforum RHF er om det er mest relevant å fokusere på teknologien som sådan (alle ulike former for nedbrytbar beskytter samlet sett), eller om forumet ønsker resultater for hver ulike device for seg dersom dette kan fremskaffes? Dette har betydning for hvordan det avsluttende arbeid med oppdraget innrettes.