

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Video-/telefonkonferanse

Tidspunkt: Mandag 18. januar kl. 11:05-12:35

Deltakere: Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Björn Gustafsson
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Nord RHF v/ Fagdirektør Geir Tollåli
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Martin Lerner
Folkehelseinstituttet v/ Fungerende fagdirektør Kjetil G. Brurberg
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/ Prosjektdirektør Ole Tjomsland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Håvard Loftheim
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland

Kopi: Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Björn Gustafsson

- Sak 008-21 Protokoll fra møte 14. desember 2020. *Til godkjenning.*
- Sak 009-21 Forslag: ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon til bruk når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes. *Til drøfting.*
- Sak 010-21 Forslag: ID2021_002 Polyetylen implantat til bruk ved ørerekonstruksjoner ved mikroti. *Til drøfting.*
- Sak 011-21 Forslag: ID2021_003 Enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft. Revurdering av ID2018_034. *Til drøfting.*
- Sak 012-21 Oppdatert metodevarsel: ID2018_050 Automatisert utskifting (afereose) av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) til behandling av pasienter med sigdcelleanemi. *Til drøfting.*
- Sak 013-21 Metodevarsel: ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 014-21 Metodevarsel: ID2021_005 Tralokinumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne som er kandidater for systemisk behandling. *Til drøfting.*
- Sak 015-21 Metodevarsel: ID2021_006 Trastuzumab derukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft. *Til drøfting.*
- Sak 016-21 Metodevarsel: ID2021_007 Cemiplimab (Libtayo) til behandling av voksne med lokalavansert basalcellekarsinom (BCC) som tidligere er behandlet med hedgehog-signalveihemmer. *Til drøfting.*
- Sak 017-21 Metodevarsel: ID2021_008 Cemiplimab (Libtayo) til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 ($i \geq 50$ % av tumorcellene), uten avvik i EGFR, ALK eller ROS1, som har: - lokalavansert NSCLC og ikke er aktuelle for kirurgisk reseksjon eller definitiv kjemoradioterapi, eller har progrediert etter behandling med definitiv kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC. *Til drøfting.*
- Sak 018-21 Metodevarsel: ID2021_009 Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling. *Til drøfting.*
- Sak 019-21 Metodevarsel: ID2021_010 Zanubrutinib til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM). *Til drøfting.*
- Sak 020-21 Metodevarsel: ID2021_011 Tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å starte eller fortsette behandling med en annen fluoropyrimidin. *Til drøfting.*
- Sak 021-21 Metodevarsel: ID2021_012 Setmelanotide til behandling av fedme og appetittregulering assosiert med forstyrrelser i leptin-melanokortin signalveien. *Til drøfting.*
- Sak 022-21 Metodevarsel: ID2021_013 Bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter. *Til drøfting.*
- Sak 023-21 Metodevarsel: ID2021_014 Filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt. *Til drøfting.*
- Sak 024-21 Metodevarsel: ID2021_015 Mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA). *Til drøfting.*
- Sak 025-21 Metodevarsel: ID2021_016 Mepolizumab (Nucala) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper. *Til drøfting.*
- Sak 026-21 Metodevarsel: ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) til behandling av hypereosinofilt syndrom. *Til drøfting.*
- Sak 027-21 Metodevarsel: ID2021_018 Lumasiran til behandling av primær hyperoksaluri type 1. *Til drøfting.*
- Sak 028-21 Oppdrag: ID2018_104 Nivolumab - ipilimumab som førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB). MT trukket. Avbestille oppdrag på test. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet. *Til orientering.*

NYE METODER

Sak 029-21	ID2020_089: Ponesimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) – endring av bestilling. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. <i>Til drøfting.</i>
Sak 030-21	Oppdrag ID2020_047: Meksiletin til behandling av myotone forstyrrelser. Endring av bestillingsordlyd. <i>Til drøfting.</i>
Sak 031-21	Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. ID2020_103. <i>Til orientering.</i>
Sak 032-21	Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 14. desember

man 14 desember 2020, 12:00 - man 14 desember 2020, 13:30

Skype møte

Deltakere

Geir Tollåli, Jan Frich, Baard-Christian Schem, Henrik Andreas Sandbu, Ingvild Grendstad, Hege Wang, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Asbjørn Mack, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Ingrid Espe Heikkilä, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Håvard Loftheim, Ole Tjomsland, Michael Vester, Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Barbra Schjoldager Frisvold, Björn Gustafsson, Hege Fredhall, Randi Spørck

Møteprotokoll

Sak 216-20. Protokoll fra møtet 23. november. Til godkjenning

Beslutning

Protokoll fra møtet 23.11.2020 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 217-20. Forslag: ID2020_098 Tocilizumab (RoActemra) for kjempecellearteritt - Ny vurdering. (Fra tidligere har vi ID2017_023). Til drøfting.

Produsent har nå levert inn 3-årsdata til EMA. Det ble diskutert om det skulle gis et nytt oppdrag før det gis en vesentlig lavere pris.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tocilizumab (RoActemra) for kjempecellearteritt, inkludert en vurdering av om den fremlagte dokumentasjonen fører til et endret utfall sammenliknet med tidligere beslutning.

Sak 218-20. Metodevarsel: ID2020_096 Hypoglossal nervestimulering til behandling av obstruktiv søvnapné. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering (A) med formidling av EUnetHTA-rapport og enkel helseøkonomisk vurdering gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for hypoglossal nervestimulering til behandling av obstruktiv søvnapné.

Sak 219-20. Metodevarsel: ID2020_113 Belatacept (Nulojix) til bruk i konvertering fra et kalsinevrin-hemmerbasert regime til et belataceptbasert regime etter transplantasjon. Til drøfting.

Det gis ikke oppdrag om metodevurdering. Metoden har vært i bruk en tid og kostnadene er begrensede. En beslutning kan først tas når MT foreligger.

Beslutning

Det gis ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering. Saken oversendes de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Sak 220-20. Metodevarsel: ID2020_103 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne med manglende uttrykk av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft. Til drøfting

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne med manglende uttrykk av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft.

Sak 221-20. Metodevarsel: ID2020_104 Risdiplam til behandling av spinal muskelatrofi (SMA). Til drøfting.

Bestillerforum RHF ser ikke at det er hensiktsmessig å dele oppdraget i to.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for risdiplam til behandling av spinal muskelatrofi (SMA).

Sak 222-20. Metodevarsel: ID2020_105 Kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for kabozantinib (Cabometyx) og nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom.

Sak 223-20. Metodevarsel: ID2020_106 Osimertinib (Tagrisso) til adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for osimertinib (Tagrisso) til adjuvant behandling etter komplett tumorreseksjon hos pasienter med EGFR-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft.

Sak 224-20. Metodevarsel: ID2020_107 Roxadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for roxadustat til behandling av anemi hos voksne med kronisk nyresvikt. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 225-20. Metodevarsel: ID2020_108 Pralsetinib (Gavreto) til behandling av RET-positiv, ikke-småcellet lungekreft etter kjemoterapi. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pralsetinib (Gavreto) til behandling av RET-positiv, ikke-småcellet lungekreft etter kjemoterapi.

Sak 226-20. Metodevarsel: ID2020_109 Bevacizumab til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes. Til drøfting.

Beslutning

Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS for bevacizumab til behandling av voksne pasienter med neovaskulær makuladegenerasjon assosiert med aldring og diabetes.

Sak 227-20. Metodevarsel: ID2020_110 Azacitidin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres av Statens legemiddelverk for azacitidin til behandling av voksne pasienter med akutt myelogen leukemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 228-20. Metodevarsel: ID2020_111 Tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (RR-DLBCL)...drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tafasitamab i kombinasjon med lenalidomid, etterfulgt av tafasitamab monoterapi, til behandling av voksne med residiverende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (RR-DLBCL) inkludert DLBCL som oppstår fra lavgradig lymfom, som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon.

Sak 229-20. Metodevarsel: ID2020_112 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekerbar malignt pleuralt mesoteliom.

Sak 230-20. Vedrørende oppdrag: ID2020_029 Hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elexakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio). Notat

Firma har søkt EMA om indikasjonsutvidelse som gjorde at Bestillerforum RHF oppdaterte sin opprinnelige bestilling i oktober 2020. Leverandør har kun levert inn dokumentasjon til deler av bestillingen, og indikasjonsutvidelsen gjør at populasjonen som er aktuell å vurdere er større. Det er ikke grunnlag for å gjennomføre metodevurdering ut fra eksisterende dokumentasjon. Prioriteringskriteriene er langt unna å være oppfylt med dagens prisnivå.

Beslutning

Saken oversendes de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Sak 231-20. Presisering av navn på metoder og oppdrag (bestilling). Notat fra sekretariatet for Nye metoder og SLV. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum RHF tar saken til orientering, og nettsidene oppdateres i henhold til nye indikasjoner.

Sak 232-20. Oppdrag som foreslås avbestilt da markedsføringstillatelse (MT) er trukket: ID2017_069, ID2017_077, ID2017_081, ID2018_104 og ID2018_127. Notater fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Saken gjelder metoder der markedsføringstillatelsen er trukket.

Sakene kan oversendes til de regionale helseforetakene basert på EMA sin vurdering av nytte-risiko.

Beslutninger

Sak 232-20 A) ID2017_069

Saken oversendes til de regionale helseforetakene for beslutning.

Sak 232-20 B) ID2017_077

Saken oversendes til de regionale helseforetakene for beslutning.

Sak 232-20 C) ID2017_081

Saken oversendes til de regionale helseforetakene for beslutning.

Sak 232-20 D) ID2018_104

Saken oversendes til de regionale helseforetakene for beslutning.

Sak 232-20 E) ID2018_127

Saken oversendes til de regionale helseforetakene for beslutning.

Sak 233-20. Oppdrag på ID2018_114, ID2019_029: Larotrectinib (Vitrakvi). Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Oppdraget ID2019_029 endres fra en hurtig metodevurdering til en forenklet metodevurdering (D). Det gis i tillegg oppdrag om en forenklet metodevurdering for barn under 12 år.

Beslutning

Ny bestillingsordlyd ID2019_029:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) sett i sammenheng med tilsvarende metodevurdering for entrectinib (Rozlytrek) (ID2019_119).

gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Vitrakvi (larotrectinib) til behandling av pasienter over 12 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og hvor det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Nytt tilleggssoppdrag ID2020_115:

En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Vitrakvi (larotrectinib) til behandling av barn under 12 år med solide tumorer med et nevrotrofisk tropomyosin-reseptorkinase (NTRK) fusjonsgen, som har en sykdom som er lokalavansert, metastatisk eller hvor kirurgisk reseksjon sannsynligvis vil føre til alvorlig morbiditet, og hvor det ikke finnes noen tilfredsstillende behandlingsalternativer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2020_115)

Sak 234-20. Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder. Notat fra Sekretariatet/prosjektleder. Status og diskusjonspunkter i forbindelse med ny oppstart. Prosjektleder deltar i møtet. Til drøfting.

Prosjektleder Hege Fredhall presenterer seg i møtet og gikk gjennom mandatet og formålet for konseptet. Bestillerforum RHF diskuterte styringsmodell for prosjektet.

Styringsgruppen for prosjektet sammensettes av følgende representanter:

Fagdirektør Helse Sør-Øst RHF

Fagdirektør Helse Nord RHF

Fagdirektør Helse Vest RHF

Fagdirektør Helse Midt-Norge RHF

Helsedirektoratet (1)

Folkehelseinstituttet (1)

Statens legemiddelverk (1)

Sykehusinnkjøp (1)

Brukerrepresentanten i Bestillerforum RHF

Konserntillitsvalgt (1)

Porteføljekoordinator Helse Sør-Øst RHF

Leder av sekretariatet for Nye metoder

Styringsgruppemøtene holdes i tilslutning til møtene i Bestillerforum RHF. I praksis avsettes tid i Bestillerforum RHF til Styringsgruppemøter.

Beslutning

Bestillerforum RHF gir tilslutning til mandat for Verktøystøtte for Nye metoder med de endringer til organisering som ble diskutert i møtet.

Sak 235-20. Eventuelt.

Spørsmål om status for ID2016_057 Voretigene Neparvovec (Luxturna) genterapibehandling av Lebers medfødte synstap knyttet til mutasjoner i RPE65-genet.

Saken ble behandlet i Beslutningsforum 30.03.2020 og har blitt etterspurt av fagmiljø og pårørende i ettertid.

Sykehusinnkjøp HF, LIS informerer om at prisforhandlinger pågår. De vil oppdatere status når prisforhandlingene er ferdig.

Saksnummer 009-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_001_Sammensatt vevstransplantasjon til bruk når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes (Forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslag sendt inn av Oslo Universitetssykehus
- Kulminering av to ulike kirurgiske disipliner – rekonstruktiv kirurgi og transplantasjon med de implikasjoner det får.
- Metoden brukes når replantasjon mislykkes eller ikke er mulig – for eksempel ved avrevne ekstremiteter.
- Ny metode i Norge og to pasienter er i dag aktuell for metoden.
- Metoden brukes i andre land.
- Problemstillingen må fokusere på sikkerhet og forebygging av komplikasjoner. I tillegg vil operasjonsteknikk, premobilisering og forberedelser være viktig fokus. Likeså immunologi, organisering og oppfølging.
- Forslagsstiller ønsker å gjennomføre vurderingen som en mini-metodevurdering sammen med Folkehelseinstituttet.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele egnethetsvurderingen er vedlagt):

- Sammensatt allogen vevstransplantasjon omhandler transplantasjon av flere ulike typer vev (hud, muskler, blodårer, nerver, o.l.) som én funksjonell enhet i sammensatt form (f.eks. hånd), fra en avdød donor til mottaker.
- Metoden tar sikte på å forbedre livskvalitet og funksjon. Transplantasjon krever livslang behandling med immunsupprimerende legemidler.
- Metoden benyttes i flere land i verden, inkludert i Finland (ansiktstransplantasjon), og Sverige (flere livmortransplantasjoner).
- Pasientgrunnet for sammensatt vevstransplantasjon i Norge vil være svært begrenset
- Det foreligger dokumentasjon på metoden, fortrinnsvis som kasusrapporter.
- Det foreligger et metodevarsel fra 2017 fra FHI om håndtransplantasjon grunnet ikke-maligne tilstander (ID2017_027). Varslet ble behandlet i Bestillerforum RHF 24.04.2017, og det ble ikke gitt oppdrag om metodevurdering.
- Forslagsstiller ønsker å gjennomføre en mini-metodevurdering i samarbeid med FHI. Det er flere risikoforhold og aspekter utover effekt og sikkerhet for sammensatt vevstransplantasjon som kan være hensiktsmessig å undersøke, deriblant livslang immunsupprimerende behandling. For å ivareta dette kan det være aktuelt å gjennomføre en fullstendig metodevurdering som tar for seg effekt, sikkerhet, og kostnader, samt etikk, jus, og organisatoriske tiltak ved metoden.
- Dersom det derimot kun er interesse for en oppsummering av dokumentasjon på metodens effekt og sikkerhet og en kostnadskonsekvens analyse kan en forenklet metodevurdering vurderes.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):

NYE METODER

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Faglig innspill om at har kjennskap til metoden gjennom publisert litteratur og gjennom samarbeid med universitetssjukehuset i Helsinki der ein fekk etablert tilbod til andletstransplantasjon i 2016. Plastikkirurg frå Haukeland deltok under den seinaste andletstransplantasjonen i Helsinki i mars 2018. Metoden er etablert internasjonalt, men pasientgrunnlaget er særst lite og det er eit høgt krav til kompetanse frå mange fagfelt når ein transplantasjon skal gjennomførast. Foreligger for det meste metodiske skildringar og case-seriar. Det er likevel etterkvart lang oppfølgingstid i publikasjonane frå dei største sentra. Vi meiner ein må vurdere å kombinere personell med kompetanse frå fleire regionar for å byggje eit robust nok tilbod. Både for å ha tilstrekkeleg med kompetanse *og* for å ha nok personell med slik kompetanse til å vere reelt operasjonell til gjennomføring kompleks andletstransplantasjon i den augneblinken ein donor er tilgjengeleg. Ein må også spørje seg om det er meir fornuftig med eit nordisk samarbeid enn ei nasjonal teneste for eit så spesielt behandlingstilbod. Erfaringa frå Bergen er iallfall at ein utan problem kan delta som team-medlem og rykke ut til Helsinki innan tidsfristen. Nordisk samarbeid for visse typar allogen, samansett vevstransplantasjon bør iallfall verte vurdert

Samlet vurdering/prioritering: Flerregionalt og/eller nordisk samarbeid aktuelt, nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Faglig: Magne Røkkum Saksbehandling: Karin Borgen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Magne Røkkum mrokkum@ous-hf.no T: 90839385 Karin Borgen karin.borgen@ous-hf.no T: 92464643
Dato for innsending av forslag	4.11.20

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Composite tissue allotransplantation (CTA).

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Composite tissue allotransplantation (CTA) er kulminering av to ulike kirurgiske disipliner; Rekonstruktiv kirurgi og transplantasjon med de implikasjoner det får. Man transplanterer og tilpasser (plastikk-kirurgi).

Metodikk brukes når replantasjon mislykkes eller ikke er mulig - ved f eks avrevne ekstremiteter. Det kan være transplantasjon av organ, vev, celler, stamceller etc fra annet sted på kroppen eller fra et annet individ - for å legge til rette for bedre funksjon eller for bedre plassering og funksjon av protese. Immuniosuppresjon og immunregulasjon er sentralt.

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

Dette er en ny metode i Norge og to pasienter er i dag aktuell for metoden. Metoden brukes i andre land. Det finnes studier for ulike avrevne organer, fingre, hender, penis, øre, nes etc

Oslo universitetssykehus har regions- og landssykehusfunksjoner for hånd og mikrokirurgi, generell rygg kirurgi og kirurgi til barn med deformatitet. 40 % av pasientene er barn. Og det ville være naturlig å vurdere denne metoden som en del av den regionale og nasjonale funksjonen. Pasienter med avrevne ekstremiteter knyttes til denne avdelingen.

Det er behov for metoden når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes og pasienten er i behov av bedre funksjonalitet i det avrevne organet.

Kunnskapsgrunnlaget bør vurderes og monitorering planlegges i samarbeid med andre sykehus i verden for å fremme sikker kunnskap.

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

P: Pasienter med avrevne tær, fingre, øre, hender, ben, penis etc som ikke kan få replantasjon/replantasjon ble mislykket. Det er pasienter som trenger funksjonstilpassing for å femme bedre funksjoner i daglig liv.

I: Composite tissue allotransplantation (CTA).

O: Effekt, sikkerhet, økonomi, organisering og etikk.

Problemstilling må fokusere på sikkerhet og forebygging av komplikasjoner. I tillegg vil operasjonsteknikk, premobilisering og forberedelser være viktig fokus. Likeså immunologi og organisering og oppfølging.

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

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

Metoden er aktuell når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes

6. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten	☒	☐
En ny og innovativ metode	☒	☐
Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode	☒	☐
En sammenligning mellom flere metoder	☒	☐
Er metoden tatt i bruk?	☐	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☒	☐
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Det er gjort anslagsvis 200 CTA i verden i dag. De fleste er hender, dernest ansikt; men også legger, penis og uterus er transplantert. Det ser ut til at man har nokså likt med komplikasjoner som ved organ-transplantasjon. En del meget imponerende resultater er rapportert. Vi har lenge fulgt med på utviklingen, men vært tilbakeholdne for å se hvor langt man kan nå med grepsrekonstruksjon, tåflytting mm. Eventuelt kombinert med proteser. Vi har således ikke villet vurdere transplantasjon ved unilateral amputasjon. Nå har vi imidlertid to bilateralt amputerte som er sterkt motiverte og hvor indikasjonen synes god. RH er det sykehus i Norden som ligger absolutt best til rette for å gjennomføre slik kirurgi. Etter våre strenge indikasjoner vil det fort kunne gå noen få år mellom hver pasient som er aktuell. For dem det gjelder, kan det imidlertid ha stor betydning.

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

Legemiddel ☐

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☒

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☒

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☐ ☒

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

Kan holdes innen rammen av Regional og nasjonal tjeneste i avdelingen ved Rikshospitalet.

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

☐ ☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Beskriver kun Allogen Stamcellebehandling: Nasjonalt handlingsprogram med retn linje for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, kapittel 4.11.

NICE har beskrevet metoden:

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

Ja

☐

Nei

☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Metoden berører ortopedisk avdeling, operasjonsavdelingen og protesemakere. Metoden bedrer funksjonsnivå i det daglige liv for pasienten og deres pårørende og evt assistenter. Barn kan med dette utvikle seg bedre ved mer adekvat fysisk bevegelse.

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

Klinisk effekt

☒

Sikkerhet/bivirkninger

☒

Kostnader/ressursbruk

☒

Kostnadseffektivitet

☐

Organisatoriske konsekvenser

☒

Etiske

☐

Juridiske

☐

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Daglige kroppslige funksjoner som følge av avreven ekstremitet har opphørt, helt eller delvis og metoden kan gi noe/alle funksjoner tilbake.

Forventet effekt

Få studier. Mest kasuistikker. Systematisk litteratursøk nødvendig.

Sikkerhet og bivirkninger

Må kartlegges i mini-metodevurderingen og via litteraturen og aktører som har gode resultater i verden

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Mindre enn en i året til noen flere. Samle behandlingen i Norden?

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Bedre daglig funksjonsnivå hos pasienter med avrevne ekstremiteter gir mindre kostnader til samfunnet. Kompetansen finnes. Få pasienter.

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

2016: HTA, Canada: Penile transplantation: the US experience and institutional program set-up.

2007: (NCBI): Larry D m fl: Past, Present, and Future Prospects for Inducing Donor-Specific Transplantation Tolerance for Composite Tissue Allotransplantation

2009: Wu m fl: Composite tissue allotransplantation: past, present and future-the history and expanding applications of CTA as a new frontier in transplantation

BlueCross BlueShield Association. Evidence Positioning System. (9:2019). *Composite tissue allotransplantation of the hand and face* (7.03.13). Retrieved May 26, 2020 from <https://www.evidencepositioningsystem.com/>. (10 articles and/or guidelines reviewed)

Breidenbach, W.C., Meister, E.A., Becker, G.W., Turker, T., Gorantla, V.S., Hassan, K., & Kaplan, B. (2016). A statistical comparative assessment of face and hand transplantation outcomes to determine whether either meets the standard of care threshold. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 137(1), 214e-222e. Abstract retrieved January 7, 2016 from PubMed database.

Daneshgaran, G., Stern, C.S., & Garfein, E.S. (2019). Reporting practices on immunosuppression and rejection management in face transplantation: A systematic review. *Journal of Reconstructive Microsurgery*, 35 (9), 652-661. Abstract retrieved May 27, 2020 from PubMed database.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2011, March). *Hand allotransplantation*. Retrieved November 1, 2016 from <http://www.nice.org.uk>.

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

Ikke relevant

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

Nei

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

Det er ønskelig å gjennomføre dette som en mini-metodevurdering sammen med Folkehelseinstituttet. Vi søker samtidig om mulighet for å bruke metoden på to aktuelle pasienter, om behovet melder seg (unntaksregel) selv om metodevurderingen ikke er ferdigstilt og beslutning om bruk er gjort.

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

Ikke slik vi ser det nå.

Egnetthetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon

1.1 Oppsummering

Sammensatt allogen vevstransplantasjon omhandler transplantasjon av flere ulike typer vev (hud, muskler, blodårer, nerver, o.l.) som én funksjonell enhet i sammensatt form (f.eks. hånd), fra en avdød donor til mottaker. Metoden tar sikte på å forbedre livskvalitet og funksjon. Transplantasjon krever livslang behandling med immunsupprimerende legemidler. Det er gjennomført flere transplantasjoner av denne typen i verden, inkludert i Finland og Sverige. Det foreligger dokumentasjon på metoden, fortrinnsvis som kasusrapporter.

Populasjon: Personer med avrevet lem (fingre, hånd, tær, fot, penis, øre, etc) hvor replantasjon ikke er mulig/ikke har lyktes

Komparator: uklart,

Intervensjon: sammensatt allogen vevstransplantasjon

Utfall: funksjonalitet, følsomhet, livskvalitet, komplikasjoner på kort og lang sikt

1.2 Metodetype

Prosedyrer og organisatoriske tiltak

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Velg fagområde
2: Velg fagområde
3: Velg fagområde

Underområde:

Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

- ☐ Tilhørende diagnostikk
- ☐ Genterapi
- ☐ Medisinsk stråling
- ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
- ☐ FDA godkjenning
- ☐ CE-merking

Kommentar:

Ikke relevant

1.6 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
- ☐ Folketrygd
- ☐ Kommune
- ☐ Annet:

1.7 Status for bruk

- ☐ Under utvikling
- ☐ Under innføring
- ☐ Revurdering
- ☐ Brukes i Norge
- ☒ Brukes i EU/EØS
- ☐ Ny/endret indikasjon
- ☐ Ny/endret metode

Kommentar:

Sammensatte vevstransplantasjoner har vært utført i Europa (f.eks. Frankrike, Polen, Finland, Sverige, Tyrkia), samt USA, Kina, etc.

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

- ☐ Effekt
- ☐ Helseøkonomi
- ☐ Etikk
- ☐ Sikkerhet
- ☐ Organisasjon
- ☐ Jus

3: ☐ Forenklet metodevurdering

- A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi
- B: ☐ Effekt og sikkerhet
- C: ☐ Helseøkonomi
- D: ☐ Kartleggingsoversikt

2: ☐ Hurtig metodevurdering *baseres på dokumentasjonspakke fra produsent*

Kommentar: Forslagsstiller ønsker å gjennomføre en mini-metodevurdering i samarbeid med FHI. Det er flere risikoforhold og aspekter utover effekt og sikkerhet for sammensatt vevstransplantasjon som kan være hensiktsmessig å undersøke, deriblant livslang immunsupprimerende behandling. For å ivareta dette kan det være aktuelt å gjennomføre en fullstendig metodevurdering som tar for seg effekt, sikkerhet, og kostnader, samt etikk, jus, og organisatoriske tiltak ved metoden. Dersom det derimot kun er interesse for en oppsummering av dokumentasjon på metodens effekt og sikkerhet og en kostnadskonsekvens analyse kan en forenklet metodevurdering vurderes. Det finnes få/ingen randomiserte, kontrollerte studier for denne metoden. Datagrunnlaget vil trolig i all hovedsak være kasusrapporter, og rapporten vil i så fall være narrativ.

2. Punktoppsummering

ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon

2.1 Om metoden

- Ved sammensatt vevstransplantasjon blir sammensatt vev fra en avdød donor transplantert til mottaker
- Sammensatte vev som transplanteres inkluderer: hånd, fot, tå, ansikt, penis, livmor, abdominalvegg, etc.
- Indikasjon for bruk er alvorlige vevsskader som ikke lar seg reparere; f.eks. avrevet ekstremitet, skader etter dyreangrep, brannskader, og ballistiske skader, samt ulike medfødte lidelser og deformiteter
- Sammensatt vevstransplantasjon er ikke livreddende, men livsforbedrende, og tar sikte på å forbedre mottakernes livskvalitet og daglig funksjon
- Metoden krever livslang bruk av immunsupprimerende legemidler for å hindre vevsreaksjon
- Metoden benyttes i flere land i verden, inkludert i Finland (ansiktstransplantasjon), og Sverige (flere livmortransplantasjoner)
- Risikoforhold for metoden dreier seg i stor grad om komplikasjoner under og etter det kirurgiske inngrepet, og immunsupprimerende behandling som balanserer mellom risiko for reaksjon og risiko for skadelige bivirkninger, samt eventuelle langtidseffekter av de immunsupprimerende legemidlene
- Pasientgrunnlaget for sammensatt vevstransplantasjon i Norge vil være svært begrenset

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Metoden ble varslet og behandlet i Bestillerforum i 2017. Det ble ikke gitt oppdrag om hurtig metodevurdering
- Mye av den kliniske dokumentasjonen på området er i form av kasusrapporter
- To metodevurderinger fra 2011 og 2016: omhandler transplantasjon av hånd, fra henholdsvis Storbritannia (NICE), og Sverige (Sahlgrenska Universitetssjukhuset)
- Fire systematiske oversikter fra 2020: undersøker effekt og sikkerhet ved ulike aspekter ved sammensatt vevstransplantasjon
- Tre pågående systematiske oversikter, og flere pågående kliniske studier studerer transplantasjon av ulike typer vev: penis, øvre ekstremiteter, og/eller ansikt

2.3 Om helseøkonomi

- På grunn av stor heterogenitet i den aktuelle pasientgruppen (ulike typer vev og omfang av transplantasjon) samt mangel på randomiserte, kontrollerte studier på dette feltet, vil det ikke være hensiktsmessig å utføre en fullstendig modellbasert kostnadseffektivitetsanalyse. En kostnadskonsekvens analyse (i delvis deskriptiv form) kan være mer egnet for økonomisk vurdering av denne problemstillingen.

2.4 Om bestillingsanbefaling

- Forslagsstiller ønsker å gjennomføre en mini-metodevurdering i samarbeid med FHI
- Det er flere risikoforhold og aspekter ved metoden som kan være hensiktsmessig å undersøke:
 1. Livsvarig behandling med immunsupprimerende legemidler (sett i lys av at personene som gjennomfører denne typen transplantasjon i utgangspunktet er friske):
 - Krever ekstremt motiverte pasienter
 - Langtidseffekter ved bruk av denne typen legemidler
 - Bivirkninger
 2. Hvordan behandles eventuell reaksjon av transplantert graft: må/kan man amputere det transplanterte graftet? Hva med ansiktstransplantasjon?
 3. Seleksjon; hvilke personer skal kunne være egnet for sammensatt vevstransplantasjon?
- Det er flere andre aspekter ved metoden som kan være relevante å undersøke/drøfte utover effekt og sikkerhet og kostnadskonsekvenser: organisatoriske tiltak, etikk og jus.

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon

Generisk navn	Sammensatt vevstransplantasjon (<i>vascularised composite allotransplantation</i>)
Produktnavn	<i>Ikke relevant</i>
Produsenter	<i>Ikke relevant</i>

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Ved sammensatt allogen vevstransplantasjon; <i>vascularised composite allotransplantation</i>, transplanteres flere ulike typer vev (hud, muskler, blodårer, nerver, o.l.) som én funksjonell enhet i sammensatt form (f.eks. hånd, finger, tå, ansikt, etc.), fra en avdød donor til en mottaker [1]. Indikasjon for denne type prosedyre er i forslaget nevnt som avrevet/avkappet ekstremitet hvor replantasjon (dvs. at ekstremitet sys på igjen) har mislyktes eller hvor dette ikke er mulig. Sammensatt vevstransplantasjon er imidlertid også benyttet ved flere andre indikasjoner, som ved alvorlige skader etter dyreangrep (f.eks. bitt), brannskader, eller ballistiske skader (skudd, missil, etc.), samt ved enkelte medfødte lidelser som nevrofibromatose [ref]. Ifølge forslagsstiller er hensikten med metoden å oppnå bedre livskvalitet hos pasient ved å bedre funksjon, eller å bedre plassering og funksjon av protese. Metoden krever livslang behandling med immunsupprimerende legemidler for å forhindre rejeksjon av det transplanterte vevet (graftet). Ifølge forslagsstiller har det hittil vært foretatt over 200 sammensatte transplantasjoner; de fleste har vært av hender og ansikt, men også penis, livmor, og diverse andre sammensatte vevstyper har vært transplantert. Metoden benyttes i flere land i verden (f.eks. USA, Frankrike, Polen, Tyrkia, og Kina) [2], og har også vært gjennomført i Norden. Finland gjennomført to ansiktstransplantasjoner i hhv 2016 og 2018 [3], og Sverige har gjennomført flere transplantasjoner av livmor (fra 2013) etterfulgt av suksessfulle svangerskap [4]. Ifølge forslagsstiller tilbys metoden foreløpig ikke i Norge.
Potensiell nytte	Sammenliknet med allogen organtransplantasjon (f.eks. nyre, hjerte, lunger, etc.) regnes sammensatt vevstransplantasjon ikke å være livreddende eller livsforlengende, men heller livsforbedrende [1]. Metoden skal sørge for bedret funksjon og livskvalitet for pasienten. Måloppnåelse for funksjon avhenger av type graft (hånd, fot, ansikt, etc.) som transplanteres.
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Risikoforhold for metoden dreier seg i stor grad om komplikasjoner under og etter det kirurgiske inngrepet. I tillegg krever metoden livslang behandling med immunsupprimerende legemidler for å hindre rejeksjon av det transplanterte graftet. Som ved allogen organtransplantasjon er det en viss risiko for graft rejeksjon; enten akutt eller kronisk. Akutt rejeksjon rapporteres å opptre i ca 80 % av alle transplantasjoner av ansikt- og overkroppsled (upper body limb) i løpet av det første året [1]. Til sammenlikning oppstår akutt rejeksjon i under 10 % av alle nyretransplantasjoner i løpet av det første året [1]. Det har vært rapportert færre tilfeller av kronisk rejeksjon ved sammensatt vevstransplantasjon sammenliknet med allogen organtransplantasjon [1, 2]. Sammensatt vevstransplantasjon er imidlertid utført på vesentlig færre pasienter og har hatt kortere oppfølgingstid enn allogen organtransplantasjon [2]. Behandling med immunsupprimerende legemidler balanserer mellom risiko for rejeksjon og risiko for skadelige bivirkninger, som f.eks. alvorlige infeksjoner (som igjen øker risiko for rejeksjon), nyreskade, og liknende [1]. I tillegg utsettes i utgangspunktet fysiske friske pasienter for potensielle langtidseffekter av immunsupprimerende legemidler.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Denne metoden er ikke begrenset til ett sykdomsområde, men omfatter alt fra traumer til medfødte tilstander [2]. I forslaget oppgis det at metoden er tiltenkt brukt ved alvorlige vevsskader, der ekstremitet har blitt revet/kappet av, og der replantasjon ikke er mulig eller ikke har fungert. Sammensatt vevstransplantasjon er også benyttet ved andre typer traumer, som f.eks. bittskader etter dyreangrep, brannskader, og ballistiske skader (skudd, missil), i tillegg til medfødte tilstander som nevrofibromatose, manglende livmor, og liknende [2]. Ifølge forslagsstiller vil pasientgrunnlaget for sammensatt vevstransplantasjon i Norge være svært begrenset. Forslaget anslår i underkant av én pasient per år, kanskje noen flere.
Dagens behandling	Det fremstår som noe uklart hva som er dagens behandling. Basert på metodeforslaget, der metoden foreslås for pasienter hvor replantasjon av et avrevet lem ikke er mulig eller ikke er vellykket, virker det ikke som om det foreligger behandlingstilbud for denne pasientpopulasjonen i Norge per i dag.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics	<i>Ikke relevant</i>

3.2 Referanser

1. Iske, J., et al., *Composite tissue allotransplantation: opportunities and challenges*. Cell Mol Immunol, 2019. **16**(4): p. 343-349.
2. Chim, H., et al., *Vascularized composite allotransplant in the realm of regenerative plastic surgery*. Mayo Clin Proc, 2014. **89**(7): p. 1009-20.
3. Lindford, A.J., et al., *The Helsinki approach to face transplantation*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2019. **72**(2): p. 173-180.
4. University of Gothenburg. *First birth via robot-assisted uterus transplant*. [Nettside] 2019 09.04.2019 [cited 2020 25.11.2020]; Available from: <https://medicalxpress.com/news/2019-04-birth-robot-assisted-uterus-transplant.html>.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det virker å være få/ingen randomiserte, kontrollerte studier som omhandler sammensatt vevstransplantasjon. Mye av den kliniske dokumentasjonen på området er i form av kasusrapporter.

I søk etter pågående kliniske studier har vi identifisert 7 studier som etter planen skal avsluttes mellom 2020 og 2026:

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Abdominale defekter, 18-60 år, motiverte, n=10	Transplantasjon av abdominal vegg fra avdød donor	Ingen	Allograft overlevelse, reaksjonsepisoder, infeksjoner	NCT02416674	2025 <i>Recruiting</i>
Ansiktsskader, 18-50 år, n=5	Sammensatt vevstransplantasjon	Ingen	Funksjonell bedring: motorisk og sensorisk	NCT02818400	2020 <i>Recruiting</i>
Amputert dominant hånd, flere amputasjoner, 18-60 år, n=10	Sammensatt vevstransplantasjon	Ingen	Effekt	NCT01293214	2020 <i>Recruiting</i>
Menn, 18-40 år, ikke-reparerbar genital skade, n=5	Penistransplantasjon med induksjonsterapi med monoklonale antistoffer	Ingen	Behov for immunsupprimerende behandling, erekttil funksjon, sensorisk funksjon,	NCT03240822	2025 <i>Recruiting</i>
Menn og kvinner, ansiktsdefekter eller amputert en/begge hender/underarmer, 18-64 år, n=10	Kombinert ansikt- og øvre ekstremitets-transplantasjon	Ingen	Funksjon	NCT04057638	2026 <i>Recruiting</i>
Menn, 18-69 år, penisskade eller medfødt penisdefekt, n=60	Penistransplantasjon med induksjonsterapi med monoklonale antistoffer	Ingen	Graftoverlevelse, livskvalitet,	NCT02395497	2024 <i>Recruiting</i>
Uni-/bilateralt transplantert ekstremitet under skuldernivå, 18-69 år, n=30	Arm/hånd-transplantasjon med stamcellebasert behandling og immunsuppresjon	Ingen	Graftoverlevelse, behov for immunsupprimerende behandling	NCT01459107	2026 <i>Recruiting</i>

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt –	Vi har ikke identifisert noen norske metodevurderinger som omhandler sammensatt vevstransplantasjon.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Vi har identifisert to metodevurderinger som omhandler transplantasjon av hånd; den ene fra NICE i Storbritannia i 2011 [5], og den andre fra Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg i 2016 [6]. Det er påbegynt en mini-metodevurdering om sammensatt vevstransplantasjon ved Oslo Universitetssykehus i november 2020. Kontaktperson er Magne Røkkum, som også er faglig kontaktperson i metodeforslaget. I tillegg har vi gjennom et systematisk søk identifisert 4 systematiske oversikter fra 2020 som undersøker effekt og sikkerhet ved sammensatt vevstransplantasjon:

	1) En studie undersøker dødelighet og akutt reaksjon relativt til grafttype (ansikt versus ekstremitet), og rekonstruksjonstype (brannskade versus ikke-brannskade) [7]. 2) En studie undersøker om behandling før transplantasjon (<i>pretransplant management</i>) påvirker immunologisk utfall etter transplantasjon [8]. 3) En studie undersøker sammensatt vevstransplantasjon hos tidligere organtransplanterte personer for å etablere assosiert dødelighet og krav til immunsuppresjon [9]. 4) En studie undersøker langtidsdata (≥ 3 år) for ansiktstransplantasjoner [10]. Vi har også identifisert tre pågående systematiske oversikter, som etter planen skal ferdigstilles i løpet av 2020, og som undersøker følgende: 1) Kliniske, funksjonelle, og immunologiske utfall etter håndtransplantasjon [11]. 2) Strategier for sammensatt vevstransplantasjoner av ekstremiteter på overkroppen (<i>upper limb</i>) og om disse påvirker utfall etter transplantasjon [12]. 3) Om ex-vivo perfusjon vil opprettholde viabiliteten til grafet [13]. (ved ex-vivo perfusjon opprettholdes oksygenering av vevet, selv utenfor kroppen, ved at vevet tilføres f.eks. oksygenrikt blod).
Metodevarsel	Det foreligger et nasjonalt metodevarsel fra 2017 fra FHI om håndtransplantasjon grunnet ikke-maligne tilstander: ID2017_027 [14]. Varslet ble behandlet i møte i Bestillerforum 24.04.2017, og det ble ikke gitt videre oppdrag om hurtig metodevurdering.
Publikasjoner ved revurdering	<i>Ikke relevant</i>

4.5 Referanser

5. National Institute for Health and Care Excellence, *Hand allotransplantation*. 2011, National Institute for Health and Care Excellence, UK. p. 7.
6. Nachemson, A., et al., *Hand transplantation following amputation due to non-malignant indications*. 2016, Sahlgrenska Universitetssjukhuset: Göteborg, Sverige. p. 49.
7. Gray, K.M., et al., *Vascularized Composite Allotransplantation in Burn Reconstruction: Systematic Review and Meta-analysis*. J Burn Care Res, 2020.
8. Geoghegan, L., et al., *Pre-transplant management and sensitisation in vascularised composite allotransplantation: A systematic review*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2020. **73**(9): p. 1593-1603.
9. Honeyman, C., et al., *Vascularised composite allotransplantation in solid organ transplant recipients: A systematic review*. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2020.
10. Tchiloemba, B., et al., *Long-term Outcomes After Facial Allotransplantation: Systematic Review of the Literature*. Transplantation, 2020.
11. Wells, M., et al., *Two Decades of Hand Transplantation: A Systematic Review*. 2020, PROSPERO.
12. McAlindon, J., D. Leonard, and J. Roberts, *A systematic review of practice trends, and immunologic and functional outcomes in upper limb vascularised composite allotransplantation*. 2020, PROSPERO.
13. Ogbemudia, A. and K. Amin, *Ex-vivo perfusion for the preservation of vascularised composite allografts: a systematic review*. 2020, PROSPERO.
14. Folkehelseinstituttet, *Håndtransplantasjon etter amputasjon grunnet ikke-maligne tilstander*. 2017, Nye Metoder: Oslo.

5. Versjonslogg

ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
04.12.2020	Laget egnethetsvurdering
29.12.2020	Oppdatert egnethetsvurdering med helseøkonomianbefaling
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_001: Sammensatt vevstransplantasjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har kjennskap til metoden gjennom publisert litteratur og gjennom samarbeid med universitetssjukehuset i Helsinki der ein fekk etablert tilbod til andletstransplantasjon i 2016.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, men veldig få pasientar i kvart land i Norden.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Sammensatt vevstransplantasjon i form av andletstransplantasjonar og handtranzplantasjonar har vorte gjennomført vellukka ved mange senter i verda det siste tiåret. Spesielt andletstransplantasjon er eit høgaktuelt tema for dei mest alvorleg skadde brannskadepasientane og andre andletstraumer. Plastikkirurgisk fagmiljø ved Haukeland universitetssjukehus gjer mykje avansert mikrokirurgi for kreft og traumer i andletsregionen og har nasjonalt senter for brannskadekirurgi. I desse fagfelte har vi eit tett samarbeid med miljøet i Helsinki der vi har bistått kvarandre med avansert brannskadekirurgi og rekonstruksjonar dei seinare åra. I Helsinki har ein oppretta andletstransplantasjon som eit tilbod dei seinare åra, og ein har til no operert to pasientar med andletstranzplantasjon (2016 og 2018). Plastikkirurg frå Haukeland deltok under den seinaste andletstranzplantasjonen i Helsinki i mars 2018.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, metoden er etablert internasjonalt, men pasientgrunnlaget er sær s lite og det er eit

	høgt krav til kompetanse frå mange fagfelt når ein transplantasjon skal gjennomførast.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, men det er for det meste metodiske skildringar og case-seriar. Det er likevel etterkvart lang oppfølgingstid i publikasjonane frå dei største sentra.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Hand-, penis-, andlet-, bukveggstransplantasjon
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Plastikkirurgisk fagmiljø er sentralt ved etablering av eit nasjonalt tilbod for samansett vevstransplantasjon. Det kan vere naturleg å leggje eit slikt kompetansemiljø til OUS, men andre modellar bør også vurderast. Nærleiken til den nasjonale teneste for transplantasjonskirurgi er sjølvstøtt sentral fordi all annan allogen, samansett vevstransplantasjon må utførast i samarbeid med annan organtransplantasjon og utviklast saman med organtransplantasjonskirurgimiljøet. Samarbeid med eit brannskadesenter bør likevel inngå i prioriterte omsyn, og det er viktig å påpeike at eit nordisk samarbeid om denne avanserte tenesta bør vurderast. Ein kan forstå at det er naturleg at handtransplantasjonsdelen av allogen, samansett vevstransplantasjon vert utvikla under fana til det handkirurgiske miljøet ved OUS. Det er likevel <i>unaturleg</i> å kombinere dette med ei nasjonal teneste som inneber at all allogen, samansett vevstransplantasjon vert organisert og utført ved eit handkirurgisk fagmiljø. Vår kjennskap til denne kirurgien frå samarbeidet med Helsinki og frå internasjonal praksis ved sentra i Barcelona og Boston, tilseier at dette er krevjande og avansert rekonstruktiv kirurgi der plastikkirurgiske fagmiljø er den drivande og koordinerande eininga for spesielle samansette vevstransplantasjonar. Plastikkirurgi har kompleks rekonstruksjon som sjølv kjernefunksjonen i sitt fagfelt. I tillegg må ein ta innover seg at eit tilbod om samansett vevstransplantasjon, utover handtransplantasjonar, vil krevje eit stort

	tverrfagleg samarbeid. Spesielt er andletstransplantasjonar ekstremt krevjande og krev dedikerte fagpersonar frå fagfelte plastikkirurgi, øyre-nase-hals og kjevekirurgi som går saman om å trene prosdyreteknikk og førebur strukturert gjennomføring. I tillegg må ein ta omsyn til den transplantasjonsmedisinske kompetansen ein elles har behov for ved organtransplantasjon. Ein må førebu protokollar i samarbeid med kompetanse innan organtransplantasjon, transplantasjonsimmunologi, mikrobiologi, psykiatri og utarbeide veldefinerte og sameinte indikasjonsstillingar. Helsinkimiljøet brukte meir enn 6 heile år på å planleggje organisering, logistikk og prosedyreteknikk før dei gjennomførte første andletstransplantasjon februar 2016 (sjå deira publikasjon: <i>Lindford AJ, Mäkisalo H, Jalanko H, Lauronen J, Anttila VJ, Juteau S, Ämmälä AJ, Eskola A, Saarni S, Isoniemi H, Mäkitie A, Lassus P. The Helsinki approach to face transplantation. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2019 Feb;72(2):173-180. doi: 10.1016/j.bjps.2018.08.030. Epub 2018 Sep 22. PMID: 30279107</i>). I Bergen har vi hatt stor interesse for nettopp tilbodet til andletstransplantasjon for brannskadepasientar, og vi ser spesielt at ein ved eit slikt tilbod treng eit robust og stort rekonstruktivt fagmiljø for å drifte tilbodet. Det kan vere naturleg å byggje eit slikt tilbod ved OUS, men det er avgjerande at ein utviklar tilbodet innan det plastikkirurgiske fagmiljøet, og at rett fagkompetanse må vere meir avgjerande enn geografisk lokalisering. Spesielt er det viktig å inkludere brannskadefagleg kompetanse i eit slikt team. Dersom ein i framtida skal kunne tilby andletstransplantasjon til hardt råka brannskadepasientar, er kompetansen ved Brannskadeavdelinga i Bergen sentral for å sikre vellukka rekonstruksjonar der ein tek tilstrekkeleg omsyn til dei spesielle rekonstruktive utfordringane med arrbiologi, kontrakturtendens og immunsensitivisering hjå brannskadepasientar. Utstrakt bruk av
--	---

	allotransplantert hud er ein del av standard akuttbehandling for større brannskadar, og er ei utfordring for seinare allogen vevstransplantasjon. Problemstillinga er godt belyst av våre kollegar i Helsinki i deira publikasjon frå 2017 (<i>Lindford AJ, Lauronen J, Juvonen E, Haimila K, Koljonen V. Evaluation of human leukocyte antigen sensitization in burn patients after treatment with skin allografts and transfusion of blood products. Transpl Int. 2017 Mar;30(3):320-322. doi: 10.1111/tri.12912. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28032376</i>). Vi meiner difor ein må vurdere å kombinere personell med kompetanse frå fleire regionar for å byggje eit robust nok tilbod. Både for å ha tilstrekkeleg med kompetanse <i>og</i> for å ha nok personell med slik kompetanse til å vere reelt operasjonell til gjennomføring kompleks andletstransplantasjon i den augneblinken ein donor er tilgjengeleg. Ein må også spørje seg om det er meir fornuftig med eit nordisk samarbeid enn ei nasjonal teneste for eit så spesielt behandlingstilbod. Erfaringa frå Bergen er iallfall at ein utan problem kan delta som team-medlem og rykke ut til Helsinki innan tidsfristen. Nordisk samarbeid for visse typar allogen, samansett vevstransplantasjon bør iallfall verte vurdert. Handtransplantasjon bør skiljast frå transplantasjon av andlet, penis og bukvegg, der dei sistnemde bør utarbeidast innan det plastikkirurgiske fagmiljøet. Fagmiljøet ved Haukeland universitetssjukehus bidreg gjerne i dette arbeidet og sterkt motivert for både interregionalt og nordisk samarbeid i utviklinga av dette tilbodet.
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hans Christian Sylvester-Jensen	Avdelingssjef og overlege i plastikkirurgi	Avdeling for plastikk-, hand- og rekonstruktiv kirurgi, Nasjonalt brannskadesenter, Haukeland universitetssjukehus

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Flerregionalt og/eller nordisk samarbeid aktuelt, nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_001

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 010-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_002_Polyetylen implantat til bruk ved ørerekonstruksjoner ved mikroti (Forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslag sendt inn av Oslo Universitetssykehus
- Mikroti er en tilstand med mangelfullt utviklet eller totalt manglende øre.
- Defekten kan oppstå isolert eller sammen med andre tilstander.
- Metoden gir ikke barnet hørsel. Da kreves det andre tiltak.
- Metoden er ørekonstruksjon ved hjelp av et prefabrikkert implantat av polyetylen. Operasjonen kan gjøres tidligere enn ved standard behandling, vanligvis ved 5-6 års alder, og innebærer vanligvis kun en operasjon.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet (hele egnethetsvurderingen er vedlagt):

- Ørekonstruksjon ved hjelp av et prefabrikkert implantat av polyetylen (Medpor) krever vanligvis bare ett inngrep, i motsetning til to ved dagens behandling med ørekonstruksjon fra eget vev (brusk fra ribben)
- I Norge fødes det anslagsvis 6-10 barn med mikroti hvert år.
- Et tverrfaglig team ved Rikshospitalet har behandlingsansvar for pasientene i Norge.
- Operasjon med polyetylen implantat tilbys ved flere behandlingstilstander i Europa og i USA, og er etterspurt av norske pasienter og kliniske eksperter ønsker å ta metoden i bruk.
- Dokumentasjonsgrunnlaget for denne metoden ser ut til å være begrenset til ikke-kontrollerte observasjonsstudier.
- FHI har ikke identifisert hverken gjennomførte, pågående eller planlagte RCT-er. Da mikroti er en så sjeldent forekommende tilstand ansees det som lite sannsynlig at det vil komme forskning på dette området de neste årene som vil styrke dokumentasjonsgrunnlaget vesentlig.
- Det vil likevel være mulig å gjøre en oppsummering av det som foreligger av forskning på effekt og sikkerhet, og i tillegg gjøre kostnadsberegninger eller en kostnadskonsekvensanalyse ved eventuell innføring av metoden.
- Forslagsstiller hadde i utgangspunktet planer om å gjøre en mini-metodevurdering ved OUS, men da ekspertgruppen har nasjonalt behandlingsansvar for denne pasientgruppen kom man fram til at det bør foreslås som nasjonal metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Faglig innspill som mener det er klinisk behov for metoden. Det er per i dag kun få sentre i verden som bruker Medpor for ørerekonstruksjon. Ribbensbruskgraft er den foretrukne metode grunnet mindre fare for avstøtning. Det er et begrenset antall pasienter i Norge og følgelig også få kirurger som driver med denne type kirurgi.

NYE METODER

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Faglig ekspert: Harald Bjarte Vindenes Sak: Karin Borgen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Oslo universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	harvin@ous-hf.no T: 41528777 karin.borgen@ous-hf.no T: 92464643
Dato for innsending av forslag	5.11.20

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Bruk av implantat/Medpor vs autologt materiale ifm ørekonstruksjon.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ny metode: *Øreprotese*: En aurikulær (øre) protese er prefabrikkert øre model bestående av polyetylen. Øre protesen må dekkes med et sirkulert vev. I mange tilfeller er dette den superficille temporalis facien. Deretter vil denne dekkes med ett hud transplantat eller huden over mastoid.

Ved denne metoden kan operasjonen gjennomføres på ett tidligere stadium, 5-6 årsalder. Pasienten får ingen arr over ribben der hvor brusk høstes ved dagens metode og da ingen donor morbiditet her. Se metode D under.

Bakgrunn: Microti er en medfødt defekt hvor pasienten mangler ett eller begge ører. Microti defekten inndeles/graderes 1-4 avhengig av hvor mye av øret som mangler.

Defekten kan oppstå isolert eller sammen med andre tilstander.

På Rikshospitalet, Oslo Universitetssykehus blir microtipasienter behandlet i et team som er tverrfaglig. Det er tverrfaglig for å ivareta ulike aspekter for pasient og foreldre på best mulig måte gjennom et livsløp.

Behandlingsalternativer av microti deles inn i:

A) Ingen behandling

B) Ved mindre defekter gjøres rekonstruksjon av det eksisterende øret, ca 5-6 årsalder

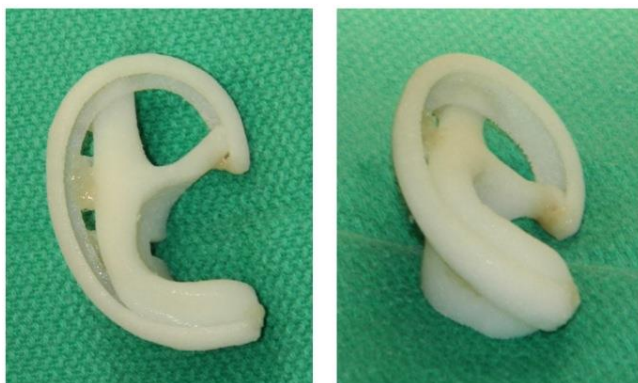
C) Ved større defekter gjøres ørerekonstruksjon med eget vev, dvs ribbensbrusk (tidspunkt avhengig av pasientens vekst - gjerne fra 8-10 årsalder)

D) Ørerekonstruksjon med medpor implantat fra 5 års alder

E) Ørerekonstruksjon med øreprotese (som settes på fra utsiden), i voksen alder

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

Metoden brukes i utlandet og pasienter i Norge ønsker denne behandlingen.



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

P: Pasienter med Microti (er en medfødt defekt hvor pasienten mangler ett eller begge ører).

Forekomsten er ca 1: 6000. Ca 90 % har ensidig affeksjon. 60% høyre side, 30% venstre side. 10% affeksjon av begge ører. 65% av pasientene er gutter.

I: Behandlingsalternativ D: Ørerekosntruksjon med Medpor implantat. Bør vi tilby medpor som ett supplement i behandling av manglende øre? Noen utenlandske sentre tilbyr pasienter begge alternativene (C eller D)

Bruke av kunstig materiale/polyetylen medpor gir kortere operasjonstid, en operasjon og ikke postoperativ smerter de første dagene på brystkassen. Derimot får en gjerne arr i hodebunnen.

1. Fordeler: Tidligere operasjons tidspunkt, 5års alder versus 10 års alder, hvilke fordeler gir dette på kort og lang sikt?

2. Ulemper: Langstids resultater, infeksjonsfare, gjennombrudd av implantatet, avstøtning

O: Behandlingsalternativene C- autolog brusk i 10 års alder: Ansett som førsetvalt/gullstandard

C: Behandlingsalternativene A, B, C og E tilbys i Norge, som er tilsvarende det som tilbys i resten av Norden, Europa, store deler av Asia og i USA. Enkelte sentre i USA og Europa tilbyr også alternativ D, dvs. medpor implantat.

Ingen av de overnevnte metodene gir barnet hørsel. Da kreves det andre tiltak som blir ivaretatt i det tverrfaglige teamet ved ØNH leger ved RH i samarbeid med Pl.kir

Behandlingsalternativene C- autolog brusk i 10 års alder: Ansett som førstevalg/gullstandard

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

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

Se punkt 4

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En ny og innovativ metode | ☐ | ☒ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☐ | ☐ |

En sammenligning mellom flere metoder	☒	☐
Er metoden tatt i bruk?	☐	☒
Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis	☒	☐
Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving	☐	☒
Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Ikke tatt i bruk i Norge

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

Legemiddel	☐
Medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Det kunstige øret. Usikker mht CE-merking

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

8. Finansieringsansvar

	Ja	Nei
Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag?	☒	☐
Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden?	☒	☐

Eventuelle kommentarer:

Vurdering av korreksjon av DRG evt

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

	Ja	Nei
	☐	☒

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

10. Involverer metoden bruk av stråling (ioniserende/ikke-ioniserende)? Ja ☐ Nei ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Barn og voksne.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Finnes andre metoder i dag, men pasientene ønsker den nye metoden. Og den har noen fordeler.

Forventet effekt

Trolig like god effekt som gammel metode, men ny metode kan muligens ha bedre effekt på det psykososiale, spesielt hos gutter: Gutter med microti, mer psykososiale problemer enn jenter

- Mødre til microti pasienter får flere psykiske problemer
- Øre rekonstruksjon med ribbensbrusk i alderen 9-17 resulterte i signifikant forbedring av fysisk og psykisk helse, og sosial fungering [10.1007/s00266-010-9502-1](#)
- Fortielse/aktiv tildekking av defekten er signifikant prediktor for depresjon og lav livskvalitet ved defekter i ansiktet

Sikkerhet og bivirkninger

Risiko for infeksjon og extrusjon.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Forekomsten er ca 1: 6000

Ca 90 % har ensidig affeksjon. 60% høyre side, 30% venstre side. 10% affeksjon av begge ører.

65% av pasientene er gutter.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kortere liggetid i sykehus. Mindre psykososiale plager. Ubetydelig endring i kostander ved r operasjon..

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

Zhang TY, Bulstrode N, Chang K, Cho YS, Frenzel H, Jiang D, et al. International Consensus Recommendations on Microtia, Aural Atresia and Functional Ear Reconstruction. J Int Adv Otol 2019; 15(2): 204-8.

https://www.researchgate.net/publication/335200227_International_Consensus_Recommendations_on_Microtia_Aural_Atresia_and_Functional_Ear_Reconstruction

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

<https://www.maineclip.no/oreproteser-2/>

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

Ja

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

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

Leverandørens relasjon til medisinsk fagmiljø bør avklares

Egnetthetsvurdering

1. Status og oppsummering

ID2021_002 Medpor polyetylen-implantat ved (re)konstruktiv ørekirurgi hos pasienter med mikroti

1.1 Oppsummering

Mikroti er en tilstand med mangelfullt utviklet eller totalt manglende øre (1). De fleste pasientene har tillegg av mekanisk hørselstap og forsinket språkutvikling. I Norge fødes det anslagsvis 6-10 barn med mikroti hvert år. Vanligvis er tilstanden ensidig, men i ca. 10 prosent av tilfellene er begge ører affisert. Mikroti kan forekomme samtidig med ulike syndromer eller andre medfødte tilstander. Tilstanden krever en tverrfaglig tilnærming av et høyspesialisert behandlingsteam. I Norge har et tverrfaglig team ved Rikshospitalet behandlingsansvar for disse pasientene.

Behandling med konstruksjon eller rekonstruksjon av øret kan gjøres på ulike måter. Den vanligste metoden, som ofte omtales som gullstandard, innebærer oppbygging av ørebrusk høstet fra eget vev (ribbensbrusk) (1). Operasjonen gjøres vanligvis i to seanser og optimal alder ved operasjon er 9-10 år. Et alternativ til denne behandlingen er ørekonstruksjon ved hjelp av et prefabrikkert implantat av polyetylen (Medpor). Operasjonen kan gjøres tidligere enn ved standard behandling, vanligvis ved 5-6 års alder, og innebærer vanligvis kun en operasjon.

Operasjon med polyetylen implantat tilbys ved flere behandlingstjenestestrukturer i Europa og i USA, og er etterspurt av norske pasienter. Er dette en behandlingsmetode som bør tilbys som supplement til nåværende behandling? Hva er fordelene og ulempene på kort og lang sikt? Hva er kostnadene ved et slikt inngrep sammenlignet med standard behandling?

Populasjon: Pasienter med mikroti

Komparator: Øre(re)konstruksjon med eget vev (brusk fra ribben)

Intervensjon: Operasjon med øre(re)konstruksjon med polyetylen-implantat (Medpor)

Utfall: Effekt og sikkerhet, kostnader/ressursbruk, organisatoriske konsekvenser

1.2 Metodetype

Velg metodetype

1.3 Fagområde

Hovedområde:
1: Øre-, nese- og halssykdommer
2: Velg fagområde
3: Velg fagområde

Underområde:
Velg eventuelt underområde

1.4 Tagger/søkeord

- ☐ Tilhørende diagnostikk
- ☐ Genterapi
- ☐ Medisinsk stråling
- ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning

- ☐ Markedsføringstillatelse
- ☐ FDA godkjenning
- ☐ CE-merking

1.6 Finansieringsansvar

- ☒ Spesialisthelsetjenesten
- ☐ Folketrygd
- ☐ Kommune
- ☐ Annet:

1.7 Status for bruk

- ☐ Under utvikling
- ☐ Under innføring
- ☐ Revurdering
- ☐ Brukes i Norge
- ☒ Brukes i EU/EØS
- ☐ Ny/endret indikasjon
- ☐ Ny/endret metode

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering

☐ Effekt

☐ Helseøkonomi

☐ Etikk

☐ Sikkerhet

☐ Organisasjon

☐ Jus

3: ☐ Forenklet metodevurdering

A: ☐ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi

B: ☐ Effekt og sikkerhet

C: ☐ Helseøkonomi

D: ☐ Kartlegging

2: ☐ Hurtig metodevurdering *baseres på dokumentasjonspakke fra produsent*

Kommentar:

Dokumentasjonsgrunnlaget for denne metoden ser ut til å være begrenset til ikke-kontrollerte observasjonsstudier. Det er imidlertid en metode som ble tatt i bruk og har vært videreutviklet fra 1990-tallet, og flere behandlingsinstitusjoner i Europa og USA tilbyr allerede denne behandlingen. Metoden er etterspurt av norske pasienter og kliniske eksperter ønsker å ta metoden i bruk. Vi har ikke identifisert hverken gjennomførte, pågående eller planlagte randomiserte, kontrollerte studier. Da mikrobi er en så sjeldent forekommende tilstand anser vi det som lite sannsynlig at det vil komme forskning på dette området de neste årene som vil styrke dokumentasjonsgrunnlaget vesentlig. Det vil likevel være mulig å gjøre en oppsummering av det som foreligger av forskning på effekt og sikkerhet, og i tillegg gjøre kostnadsberegninger eller en kostnadskonsekvens-analyse ved eventuell innføring av metoden.

Forslagsstiller hadde i utgangspunktet planer om å gjøre en mini-metodevurdering ved Oslo universitetssykehus, men da ekspertgruppen har nasjonalt behandlingsansvar for denne pasientgruppen kom man fram til at det bør foreslås som nasjonal 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. 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](#).

2. Punktoppsummering

ID2021_002 Medpor polyetylen-implantat ved (re)konstruktiv ørekirurgi hos pasienter med mikroti

2.1 Om metoden

- Ørekonstruksjon med prefabriert protese bestående av polyetylen ved mikroti
- Operasjonen kan utføres så tidlig som ved 5-6 års alder
- Operasjonen krever vanligvis bare ett inngrep, i motsetning til to ved dagens behandling med ørekonstruksjon fra eget vev (brusk fra ribben)

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Det foreligger dokumentasjon i form av ikke-kontrollerte observasjonsstudier
- Vi har ikke identifisert randomiserte, kontrollerte studier av metoden i våre orienterende litteratursøk
- Dokumentasjon av langtidseffekter er begrenset

2.3 Om bestillingsanbefaling

- Da dokumentasjonsgrunnlaget er begrenset til observasjonsstudier vil det være mulig å gjøre en deskriptiv oppsummering av resultater på effekt og sikkerhet, og å gjøre en kostnadsvurdering ved eventuell innføring av metoden (se punkt 1.8 for utfyllende informasjon)

3. Beskrivelse av metoden

ID2021_002 Medpor polyetylen-implantat ved (re)konstruktiv ørekirurgi hos pasienter med mikroti

Generisk navn	Øreprotese av polyetylen
Produktnavn	Medpor
Produsenter	

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Metoden er operasjon med en prefabriert øre-protese som består av polyetylen (2). Metoden ble utviklet tidlig på 1990-tallet. Øre-protesen må dekket med sirkulert vev. Ofte brukes den superfisielle temporalis-fascien, som dekket med et hudtransplantat eller huden over mastoid. Operasjonen utføres vanligvis fra 5-6 års alderen.
Potensiell nytte	Operasjonen kan utføres på et tidligere stadium sammenlignet med dagens metode, hvor operasjonen vanligvis utføres i 9-10 års alderen. Det kosmetiske resultatet blir godt. Operasjonen utføres i ett enkelt inngrep, ikke i to som ved dagens metode (se «Dagens behandling» under). Ved bruk av prefabriert øreprotese unngår man å høste brusk fra ribbein, som kan redusere postoperativ smerte, arrdannelse og annen potensiell morbiditet fra dette området. Operasjonstiden er også beskrevet som kortere. Livskvaliteten har vært rapportert som betydelig forbedret etter operasjon med denne metoden (3).
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	Den største risikoen ved polyetylen-protese er gjennombrudd av implantatet (1). Små tidlige gjennombrudd kan behandles med korrigerende kirurgi, mens større gjennombrudd og infeksjoner kan kreve at protesen fjernes og erstattes. Forekomst av gjennombrudd var høy da metoden ble tatt i bruk, men ved videreutvikling av metoden og økende erfaring er forekomsten betydelig redusert (2). Fraktur av implantatet kan også forekomme, men også frakturforekomsten har vist seg å gå ned over tid. Avstøtning av implantatet på grunn av immunologisk reaksjon kan føre til at implantatet må fjernes. Man har utilstrekkelig informasjon om effekter på lang sikt. Metoden er teknisk krevende og anbefales utført av kirurger som gjør dette regelmessig.
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Mikroti er en tilstand med mangelfullt utviklet øre eller totalt fraværende øre. Det klassifiseres i fire ulike grader etter alvorlighetsgrad, hvor grad I er et normalt formet øre som er litt mindre enn det andre, grad II er et noe deformert øre men hvor en del strukturer er gjenkjennbare, grad III er et øre med noe brusk, ofte omtalt som «peanøttøre», og grad IV er total fraværende øre (anoti) (1;4). Insidensen er på ca. 1 av 6000 levende fødte, men varierer mellom etniske grupper. I 90% av tilfellene er ett øre affisert, og høyre side er hyppigst rammet (2 av 3 tilfeller). Mikrotia forekommer hos gutter i 65% av tilfellene og hos jenter i 35% av tilfellene. Mikrotia er ofte assosiert med atresi og kan også være assosiert med mer komplekse medfødte tilstander og syndromer. Aural atresi er mangelfull utvikling av den ytre ørekanalen, og forekommer hos 80% av pasienter med mikroti (5). Aural atresi varierer i alvorlighet fra en normal hørselskanal med «blind ende» til fullstendig mangel på øreåpning med unormal eller mangel på strukturer i det midtre øret. Noen pasienter har inkomplett atresi, med stenose av ørekanalen. Medfødte deformiteter av benstrukturer er vanlig. Aural atresi resulterer i mekanisk hørselstap. I de aller fleste tilfellene er det indre øret normalt, da dette har et annet embryologisk utgangspunkt. Metoden som omtales her er kun av kosmetisk art, og eventuelle hørselskomplikasjoner må håndteres i tillegg.

Dagens behandling	Behandling av mikroti krever en tverrfaglig tilnærming fra et høyspesialisert behandlingsteam. Både kosmetiske, hørselsmessige og psykologiske aspekter er viktige, og både barnet og familien trenger å ivaretas i et livsløpsperspektiv. I Norge har et tverrfaglig team på Rikshospitalet ansvaret for denne pasientgruppen. Behandling av mikroti inkluderer alt fra ingen behandling til ulike rekonstruksjonsløsninger. Rekonstruksjon med brusk fra ribbein har i mange år vært ansett som gullstandard. Ved denne metoden høstes brusk fra ribbein, og denne brukes til å lage et tredimensjonalt rammeverk for det ytre øret. Det kreves vanligvis to inngrep, hvor man ca. 6 måneder etter det første inngrepet gjør en ny operasjon hvor det nye rekonstruerte øret løsnes fra hodet. Denne operasjonen gjøres vanligvis ved 9-10 års alder. De fleste rekonstruksjoner av denne typen er forbundet med få komplikasjoner og varer livet ut (6). I sjeldne tilfeller kan brusken erodere. Det er også en risiko for gjennombrudd av materialet som holder brusken sammen, men disse kan vanligvis enkelt fjernes. Andre operasjonsmetoder inkluderer rekonstruksjon av det eksisterende øret ved mindre defekter (gjøres i 5-6 års alder) og ørerekonstruksjon med øreprotese (som settes på fra utsiden) (1;2). Øreproteser gir et godt kosmetisk resultat, men må byttes med noen få års mellomrom. Det brukes primært hos voksne, og kun i sjeldne tilfeller hos barn når man ikke har lykket med annen rekonstruktiv kirurgi.
Kommentar fra SLV ved Companion Diagnostics [Dersom metoden dreier seg om companion diagnostics, skriver SLV om legemidlet her]	

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2021_002 Medpor polyetylen-implantat ved (re)konstruktiv ørekirurgi hos pasienter med mikroti

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av flere observasjonsstudier. Våre innledende søk har ikke identifisert randomiserte, kontrollerte studier eller systematiske oversikter. Vi har identifisert en planlagt systematisk oversikt av langtidsresultater av mikroti rekonstruksjon ved autolog brusk fra ribbein eller polyetylen implantater (7).

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	Metoden er registrert i databasen for mini-metodevurdering; «Bruk av implantat/Medpor vs autologt materiale ifm ørekonstruksjon» fra Oslo universitetssykehus i januar 2020, men arbeidet er ikke påbegynt (8). Ansvarlig for registreringen er samme forslagsstiller som i dette metodevarselet.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger en såkalt «rapid response» fra Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) fra 2010 (9). De søkte etter studier av effekt av Medpor implantat ved mikroti og identifiserte kun observasjonsstudier. De fant ingen studier av kostnadseffektivitet, og ingen retningslinjer for behandling. I 2019 ble det publisert internasjonale konsensus-anbefalinger for mikroti, aural atresi og funksjonell øre rekonstruksjon (4). Disse er “expert opinions” fra medlemmer av “The International Microtia and Atresia Workgroup”.
Metodevarsel	Ingen relevante identifisert
Publikasjoner ved revurdering	Ikke relevant

4.5 Referanser

1. Dr Ruth Henderson DCM, red. UK Care Standards for the Management of Patients with Microtia and Atresia. British Association of Audiovestibular Physicians (BAAP); 2019. Tilgjengelig fra: https://www.baap.org.uk/uploads/1/1/9/7/119752718/microtia_and_atresia_care_standards_final_may_2019.pdf
2. Ali K, Trost JG, Truong TA, Harshbarger RJ, 3rd. Total Ear Reconstruction Using Porous Polyethylene. Semin Plast Surg 2017;31(3):161-72.
3. Braun T, Gratza S, Becker S, Schwentner I, Stelter K, Patscheider M, et al. Auricular reconstruction with porous polyethylene frameworks: outcome and patient benefit in 65 children and adults. Plast Reconstr Surg 2010;126(4):1201-12.
4. Zhang TY, Bulstrode N, Chang KW, Cho YS, Frenzel H, Jiang D, et al. International Consensus Recommendations on Microtia, Aural Atresia and Functional Ear Reconstruction. J Int Adv Otol 2019;15(2):204-8.
5. Kesser B. Evaluation and Management of Congenital Aural Atresia. I: Cummings Otolaryngology Head and Neck Surgery: Elsevier Inc.; 2020.
6. Brent B. Auricular repair with autogenous rib cartilage grafts: two decades of experience with 600 cases. Plast Reconstr Surg 1992;90(3):355-74; discussion 75-6.
7. Long-term outcomes after microtia reconstruction using analogous costal cartilage grafts or porous polyethylene implants; a systematic review. [Internet]. PROSPERO - international prospective register of systematic reviews. 2020. Tilgjengelig fra: https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/display_record.php?ID=CRD42020182099
8. Bruk av implantat/Medpor vs autologt materiale ifm ørekonstruksjon (påbegynt mini-metodevurdering fra Oslo universitetssykehus januar 2020)[lest].
9. Surgical Management of Microtia: Clinical and Cost-Effectiveness, and Guidelines. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2010.

5. Versjonslogg

ID2021_002 Medpor polyetylen-implantat ved (re)konstruktiv ørekirurgi hos pasienter med mikroti

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokumentet
----------	----------------------------------

29.12.2020	Laget egnethetsvurdering
------------	--------------------------

Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
---	--------------------------------

Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]
---	--------------------------------

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_002 Ørrekonstruksjon med medpor implantat	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja da det blant pasienter blir mer og mer fokus på muligheter for tidlig rekonstruksjon
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Rekonstruksjon med autologt ribbensgraft. Evt epitese
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er per i dag kun få sentre i verden som bruker Medpor for ørrekonstruksjon. Ribbensbruskgraft er den foretrukne metode grunnet mindre fare for avstøtning. Det er et begrenset antall pasienter i Norge og følgelig også få kirurger som driver med denne type kirurgi.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hans Chr Sylvester-Jensen	Avd. sjef og plastikkir.	Avd for plastikk-, hånd- og rekonstruktiv kirurgi, Nasjonalt brannskadesenter. Haukeland Universitetssykehus.

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_002

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 011-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_003 Enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft. Revurdering av ID2018_034. (forslag)

Status for ID2018_034

- Beslutningsforum i Beslutningsforum for nye metoder (21.10.2019):
 1. Enzalutamid (Xtandi) innføres ikke til behandling av høyrisiko ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (CRPC).
 2. Det er ikke vist overlevelsesegevinst ved bruk av Enzalutamid (Xtandi) i ikke-metastatisk stadium.

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er firma: Astellas Pharma
- Nye data foreligger siden første metodevurderingen.
- Forslagsstiller foreslår følgende PICO;
P: Pasienter med kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft (nmCRPC)
I: Enzalutamid (Xtandi) i kombinasjon med ADT.
C: Apalutamid (Erleada)
O: Effekten av enzalutamid i nmCRPC ble studert i PROSPER studien. Det primære effektmålet er metastasefri overlevelse (MFS).
- Siden den første vurderingen av enzalutamid til nmCRPC har en analyse på OS blitt publisert. Den analysen viser en statistisk signifikant forlenget overlevelse med enzalutamid versus placebo.
- Enzalutamid (Xtandi) kan brukes til samme indikasjon som apalutamid (Erleada).

Egnehetsvurdering fra Statens legemiddelverk (innspillet vedlagt):

- Firma foreslår en revurdering, hvorav de har satt opp apalutamid (Erleada), (istedenfor ADT-behandling) som komparator. Apalutamid (Erleada) til behandling av nmCRPC (ID2018_014) fikk positiv beslutning i Beslutningsforum 31.08.2020.
- Metoden er tidligere vurdert gjennom FINOSE-samarbeidet, ID2018_034. Det ble vurdert at data fra den kliniske studien som lå til grunn for den helseøkonomiske modellen var for umodne til å vurdere kostnadseffektiviteten. Metoden ble ikke innført.
- Etter FINOSE-vurderingen har firmaet nylig (juni 2020) presentert et nytt datakutt fra den kliniske studien (PROSPER), hvor median overlevelse nå er nådd for både intervensjon og kontrollarm. Resultatene viser en HR på 0,73, altså at behandling med enzalutamid reduserer sannsynlighet for død med 27 % sammenlignet med ADT-behandling.
- Det gjennomføres for tiden også en metodevurdering av en tredje behandling for ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft, darolutamid (Nubeqa ID2019_105).
- De tre behandlingalternativene med MT for behandling av nmCRPC (enzalutamid, apalutamid og darolutamid) er ennå ikke sammenlignet med hverandre i kliniske studier. Det foreligger derimot to publiserte metaanalyser, som konkluderer med at det ikke kan observeres ulikhet med tanke på totaloverlevelse hos pasientgruppen.
- Det foreligger en anbudsgruppe for kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft (nmCRPC). Apalutamid (Erleada) er det eneste legemiddelet i gruppen, da dette er det

NYE METODER

eneste behandlingsalternativet som er besluttet innført.

- Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp HF, avdeling LIS mener at en revurdering av enzalutamid burde gjennomføres som en forenklet metodevurderingen gjennom et A-løp, for konkurranseutsetting mot andre tilgjengelige og faglig likeverdige behandlingsalternativer for nmCRPC.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Har mye erfaring med metoden til mer langtommen sykdom.

-Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Det foreligger dokumentasjon (Fase III studien-PROSPER) og det er viktig å ha flere alternativer for å presse prisene ned. Apalutamide og Darolutamide har omtrent tilsvarende effekt.

Samlet vurdering/prioritering fra: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Ingen innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for prostatakreft. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.01.2014.

Forslag om nasjonal metodevurdering

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

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending. **Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av):** ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 18 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forlagsstiller kjent med dokumentet [Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#) (link) (kryss av): ☐

Opplysninger om forlagsstiller

Navn/kontaktperson	Johanna Svensson
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Astellas Pharma
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Johanna.svensson@astellas.com / +45 4343 0355
Dato for innsending av forslag	2020-11-06

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Revurdering av enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC)

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Enzalutamid blokkerer effekten av det mannlige kjønnshormonet (androgenet) testosteron ved å hemme flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid hemmer kompetitivt androgenenes binding til androgenreseptorene, nukleær translokasjon av aktiverte reseptorer og assosiasjonen mellom den aktiverte androgenreseptoren og DNA. Dette skjer også ved tilfeller av over-ekspresjon av androgenreseptoren og ved prostatakreftceller som er resistente mot antiandrogener. Behandling med enzalutamid reduserer prostatakreftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon.

Enzalutamid er fra tidligere indisert til metastatisk kastrasjonsresistent prostatakreft (mCRPC). Enzalutamid administreres oralt. [1]

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

Nya data föreligger sedan första metodevurderingen av enzalutamid i nmCRPC. Den visar att enzalutamid ger statistiskt signifikant förlängd överlevnad jämfört med ADT. [2]

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

Hovedproblemstilling: Kostnadseffektivitet av användning av enzalutamid (Xtandi) i nmCRPC.

PICO (se första ansökan via FINOSE):

Patient: Patienter med kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC)

Intervention: Enzalutamid (Xtandi) i kombination med androgen deprivation therapy (ADT).

Comparator: Apalutamid (Erleada)

Outcomes: Effekten av enzalutamid i nmCRPC studerades i PROSPER studien. [2,3]

PROSPER är en randomiserad, dubbel-blindad, placebo-kontrollerad, global fas III studie som utvärderar enzalutamid i kombination med ADT mot placebo i kombination med ADT i nmCRPC.

Det primära effektmåttet är metastasfri överlevnad (MFS).

Viktiga sekundära effektmått inkluderar:

- OS
- Time to PSA progression
- Time to first use of new antineoplastic therapy

Sedan första vurderingen av enzalutamid inom nmCRPC har en final analys av OS publicerats. Den visar en statistiskt signifikant förlängd överlevnad med enzalutamid jämfört med placebo. [2]

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

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

Apalutamid (Erleada) är rekommenderat av Besluttningsforum för nmCRPC sedan 1 oktober 2020. Den föreslagna metoden enzalutamid (Xtandi) kan användas för samma indikation som apalutamid.

- | 6. Forslaget gjelder: | Ja | Nei |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| En metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten | ☒ | ☐ |
| En ny og innovativ metode | ☒ | ☐ |
| Et nytt bruksområde, eller en ny indikasjon for en etablert metode | ☒ | ☐ |
| En sammenligning mellom flere metoder | ☐ | ☒ |
| Er metoden tatt i bruk? | ☒ | ☐ |
| Hvis ja – metode er tatt i bruk i klinisk praksis | ☒ | ☐ |

- | | | |
|--|--------------------------|-------------------------------------|
| Hvis ja – metode er tatt i bruk innen forskning/utprøving | ☐ | ☐ |
| Revurdering/utfasing av en metode som er tatt i bruk i klinisk praksis | ☐ | ☒ |

Eventuelle kommentarer til bruken av metoden:

Enzalutamid (Xtandi) er fra tidligere indisert til:

- Behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft som er asymptomatiske eller mildt symptomatiske etter svikt av androgen deprivasjonsbehandling, der kjemoterapi ennå ikke er klinisk indisert.
- Behandling av voksne menn med metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft med sykdomsprogresjon under eller etter behandling med docetaxel.

Dette forslag omhandler en indikasjonsutvidelse for enzalutamide (Xtandi) til behandling av pasienter med ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft.

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

Legemiddel ☒

Medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Angi klassifisering og bruksområde:

Medisinsk utstyr som ikke er CE-merket ☐

Prosedyre ☐

Screening ☐

Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud ☐

Organisatorisk oppsett av helsetjenesten ☐

Annet (beskriv) ☐

8. Finansieringsansvar Ja Nei

Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? ☒ ☐

Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? ☒ ☐

Eventuelle kommentarer:

Enzalutamid (Xtandi) förskrivs på H-resept för mCRPC.

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

Ja ☒ Nei ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Handlingsprogram för Prostatakraft

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

Ja ☐ Nei ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

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

Ingen förändring – nmCRPC behandlas av onkologer och/eller urologer.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Tillståndet har hög allvarlighetsgrad då patienterna har hög risk för att utveckla metastaser.
[4]

Forventet effekt

Precis som apalutamid (Erleada) förväntas förlängd tid till metastaser och förlängd överlevnad jämfört med ADT

Sikkerhet og bivirkninger

Känd och etablerad säkerhetsprofil

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Incidens ca 50-100 män per år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Inga konsekvenser jämfört med apalutamid (Erleada)

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

[1] SmPC Xtandi

[2] Stenberg C, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2020;382(23):2197-2206.

[3] Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. The New England journal of medicine. 2018;378(26):2465-74.

[4] FINOSE joint assessment report; Xtandi (enzalutamide) for the treatment of adult men with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer. Case number Norwegian Medicines Agency: 18/14686

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

Astellas Pharma

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

Markedsføringstillatelse sedan 25 oktober 2018

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

Detta är ett förslag till revurdering.

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

Förslagsstiller är anställd på Astellas Pharma



Bestilling nr: ID2021_003

Tittel på bestillingen:

Enzalutamid (Xtandi) til behandling av ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft (nmCRPC)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Virkningsmekanisme:

Enzalutamid blokkerer effekten av det mannlige kjønnshormonet (androgenet) testosteron ved å hemme flere trinn i androgenreseptorsignalveien. Enzalutamid hemmer kompetitivt androgenenes binding til androgenreseptorene, nukleær translokasjon av aktiverte reseptorer og assosiasjonen mellom den aktiverte androgenreseptoren og DNA. Dette skjer også ved tilfeller av over-ekspressjon av androgenreseptoren og ved prostatakraftceller som er resistente mot antiandrogener. Behandling med enzalutamid reduserer prostatakraftcellenes vekst og kan indusere kreftcelledød og tumorregresjon. Enzalutamid gis i kombinasjon med androgen deprivasjonsterapi (ADT).

Tidligere vurderinger:

Metoden er tidligere vurdert gjennom FINOSE-samarbeidet, ID2018_034: «Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakraft», med negativ beslutning i Beslutningsforum den 21.10.2019. Basert på de umodne overlevelsesdataene var det ikke mulig å fastslå hvorvidt behandlingen medførte en overlevelsesgevinst for pasientene. Det ble vurdert at data fra den kliniske studien som lå til grunn for den helseøkonomiske modellen var for umodne til å vurdere kostnadseffektiviteten.

I ID2018_036 ble den kliniske studien PROSPER vurdert, hvor enzalutamid ble sammenlignet med datidens standardbehandling, androgen deprivasjonsterapi (ADT).

Lignende vurderinger:

Apalutamid (Erleada) til behandling av nmCRPC (ID2018_014) fikk positiv beslutning i Beslutningsforum 31.08.2020.

Etter FINOSE-vurderingen har firmaet nylig (juni 2020) presentert et nytt datakutt fra den kliniske studien (PROSPER), hvor median overlevelse nå er nådd for både intervensjon og kontrollarm. Resultatene viser en HR på 0,73, altså at behandling med enzalutamid reduserer sannsynlighet for død med 27 % sammenlignet med ADT-behandling.

Firma foreslår en revurdering, hvorav det har satt opp apalutamid (Erleada) som komparator i deres vurdering av PICO.

Legemiddelkostnader (inkl. mva):

Kostnad per pakning (40 mg * 112 blister), som utgjør en måneds behandling: 33 244 maks AUP inkl. mva

Finansieringsordning:

H-resept

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Markedsføringstillatelse for den aktuelle indikasjonen ble gitt 25. oktober 2018.



Leveringstid:

Uvisst

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Legemiddelverket gjennomfører for tiden også en metodevurdering av en tredje behandling for ikke-metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft, darolutamid (Nubeqa ID2019_105).

De tre behandlingalternativene med MT for behandling av nmCRPC (enzalutamid, apalutamid og darolutamid) er ennå ikke sammenlignet med hverandre i kliniske studier. Det foreligger derimot to publiserte metaanalyser ved indirekte sammenlign med hensyn til effekt og sikkerhet mellom de tre overnevnte behandlingene. Disse to publikasjonene konkluderer med at det ikke kan observeres ulikhet med tanke på totaloverlevelse hos pasientgruppen.

Det foreligger en anbudsgruppe for kastrasjonsresistent metastatisk prostatakraft (nmCRPC). Apalutamid (Erleada) er det eneste legemiddelet i gruppen, da dette er det eneste behandlingsalternativet som er besluttet innført.

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out information]

Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp HF, avdeling LIS mener at en revurdering av enzalutamid burde gjennomføres som en forenklet metodevurderingen gjennom et A-løp, for konkurranseutsetting mot andre tilgjengelige og faglig likeverdige behandlingsalternativer for nmCRPC.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

ID2018_034 Revurdering: Enzalutamid (Xtandi) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Enzalutamide brukes i stor utstrekning ved metastatisk CRP. Vi har mye erfaring med medikamentet
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Det finnes alternativer i samme stoffgruppe (Apalutamide, Darolutamide)
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Mye erfaring med mer langtkommen sykdom
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Foreligger dokumentasjon og det er viktig å har flere alternativer for å presse prisene ned.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja. Fase III studie (PROSPER). Median overlevelsesgevinst 11 mndr
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Apalutamide og Darolutamide – har omtrent tilsvarende effekt
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Svein Inge Helle	overlege	Haukeland sykehus

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_003 (2018_034-Revurdering)

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.).

Nasjonalt handlingsprogram for prostatakraft

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: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.: 97 96 93 09

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 1.1.2014 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 012-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2018_050 Automatisert utskifting (afereze) av røde blodceller (Spectra Optia Alpheresis) til behandling av pasienter med sigdcelleanemi (oppdatert metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Oppdatert metodevarsel. Tidligere behandlet i Bestillerforum RHF 27.08.2018 hvor beslutningen ble: *Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering. Saken kan tas opp igjen når den internasjonale metodevurderingen er ferdig i 2019, da bør også et overslag av kostnader inkluderes.*
- Metoden omfatter automatisert utskifting (afereze) av røde blodceller i behandling av sigdcelleanemi. Pasientens blod sentrifugeres for å separere ut og fjerne sigdformede røde blodceller, mens resten av blodet føres tilbake til pasienten. Samtidig tilføres pasienten friske røde blodceller fra en donor.
- Sigdcelleanemi er en autosomalt recessivt (vikende) arvet genetisk blodsykdom.
- Spectra Optia Apheresis System består av en aferesemaskin, programvare og engangsslanger for sortering. Kan lett transporteres mellom avdelinger og kan brukes til flere ulike afereseprosedyrer.
- Identifisert tre kliniske studier som forventes ferdig i 2021 og fire Cochrane-rapporter.
- Det er også en metodevurdering fra NICE hvor rapporten undersøker kostnadseffektivitet mhp Spectra Optia Apheresis systemet, men dette er ikke overførbart til Norge. FHI kan ente be firmaet om å levere dokumentasjonspakke for helseøkonomi eller gjøre en egen kostnadsberegning og en enkel budsjettkonsekvensanalyse.
- Folkehelseinstituttet foreslår å oppsummere metodevurderingen fra NICE mhp effekt og sikkerhet. I så fall gjøres det et oppdatert søk etter litteratur, da søket i NICE-rapporten ble gjennomført i 2019.

Tilleggsopplysninger fra FHI:

På bakgrunn av at det i beslutningen fra 2018 ble skrevet at det var ønskelig med et overslag av kostnader for metoden så har FHI har vært i kontakt med leverandør og fått diverse listepreiser – *se vedlegg*. I tillegg har de funnet ut at metoden er i bruk i Norge og benyttes hos Universitetssykehuset Nord Norge - Tromsø, Haukeland universitetssykehus – Bergen, St. Olavs Hospital – Trondheim, Akershus universitetssykehus og Oslo Universitetssykehus – Radiumhospitalet. I tillegg er utstyret CE-merket.

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.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer vil påvirkes.

Metodevarsel - oppdatering

1. Status og oppsummering

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

1.1 Oppsummering

Dette metodevarslet er en oppdatering av et tidligere varsel fra 2018: [ID2018_050](#). Den gang gav Bestillerforum ikke oppdrag om nasjonal metodevurdering, men ønsket å avvente til en internasjonal metodevurdering ble ferdigstilt, før saken eventuelt skulle tas opp på ny.

Populasjon: personer med sigdcelleanemi **Komparator:** Andre former for transfusjon av røde blodceller: manuelt, delvis transfusjon, eventuelt andre automatiserte aferesesystemer

Intervensjon: Spectra Optia Apheresis System **Utfall:** %HbS, frekvens på behandling, livskvalitet, frekvens akutte kriser, etc

1.2 Metodetype	1.3 Fagområde	1.4 Tagger/søkeord
Medisinsk utstyr, diagnostikk og tester	Hovedområde: 1: Blodsykdommer 2: Velg fagområde 3: Velg fagområde Underområde: Velg eventuelt underområde	☐ Tilhørende diagnostikk ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Vaksine

1.5 Status for godkjenning	1.6 Finansieringsansvar	1.7 Status for bruk
☐ Markedsføringstillatelse ☒ FDA godkjenning ☒ CE-merking Kommentar: CE-merket i 2007, FDA-godkjent i 2018.	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd ☐ Kommune ☐ Annet:	☐ Under utvikling ☐ Under innføring ☐ Revurdering Kommentar: Uklart om metoden brukes i Norge. Ifølge det opprinnelige varslet er det uklart i hvilken grad metoden brukes i Europa.

1.8 Bestillingsanbefaling

1: ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Effekt ☐ Helseøkonomi ☐ Etikk ☐ Sikkerhet ☐ Organisasjon ☐ Jus	3: ☒ Forenklet metodevurdering A: ☒ Effekt, sikkerhet og helseøkonomi B: ☐ Effekt og sikkerhet C: ☐ Helseøkonomi D: ☐ Kartleggingsoversikt
2: ☒ Hurtig metodevurdering <i>baseres på dokumentasjonspakke fra produsent</i>	

Kommentar: Dersom ønskelig kan Folkehelseinstituttet **enten**
 1) skrive en oppsummering av den nylig publiserte metodevurderingen fra NICE med hensyn på effekt og sikkerhet og med hensyn på helseøkonomi gjøre egen kostnadsberegning og enkel budsjettkonsekvensanalyse.
 2) be produsent av Spectra Optia Apheresis System (Terumo BCT Inc) om å levere dokumentasjonspakke for en hurtig metodevurdering

2. Punktoppsummering

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

2.1 Om metoden

- Metoden omhandler automatisert utskifting (aferese) av røde blodceller i behandling av sigdcelleanemi
- Pasientens blod sentrifugeres for å separere ut og fjerne sigdformede røde blodceller, mens resten av blodet føres tilbake til pasienten. Samtidig tilføres pasienten friske røde blodceller fra en donor.
- Spectra Optia Apheresis System består av en aferesemaskin, programvare og engangsslanger for sortering.
- Systemet er kompakt og kan lett transporteres (trilles), f.eks. mellom avdelinger
- Maskinen kan brukes til flere ulike afereseprosedyrer
- Fordeler sammenliknet med blodtransfusjon eller manuell aferese:
 - Opprettholder væskebalansen under behandlingen
 - Hindrer overload av jern
 - Gjøres på kortere tid
 - Lengre mellomrom mellom hver behandling
- Potensiell risiko med bruk av systemet virker hovedsakelig å være pasientangst. Alvorlige hendelser knyttet til reaksjoner på donorblod er svært sjeldne.

2.2 Om dokumentasjonsgrunnlaget

- Én metodevurdering fra NICE (2020): undersøker klinisk effekt og kostnadseffektivitet spesifikt mhp Spectra Optia Apheresis System til behandling av personer med sigdcelleanemi
- Fire rapporter fra Cochrane (2018-2020): omhandler effekt av blodtransfusjon ved ulike tilstander ved sigdcelleanemi
- Én artikkel fra «Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative» (2018): anbefalinger og evidens for transfusjon av røde blodceller hos kritisk syke barn med hematologiske og onkologiske sykdommer, inkludert sigdcelleanemi
- Vi har identifisert noen pågående kliniske studier

2.2 Om helseøkonomi

- NICE-rapporten undersøker kostnadseffektivitet mhp Spectra Optia Apheresis systemet, men dette er ikke overførbart til Norge
- Dersom det er interesse kan FHI gjøre ett av følgende:
 - Be firmaet (Terumo BCT Inc.) om å levere dokumentasjonspakke for helseøkonomi
 - Gjøre egen kostnadsberegning og en enkel budsjettkonsekvensanalyse

2.4 Om bestillingsanbefaling

- FHI kan oppsummere metodevurderingen fra NICE mhp effekt og sikkerhet
 - I så fall det gjøres et oppdatert søk etter litteratur, da søket i NICE-rapporten ble gjennomført i 2019

3. Beskrivelse av metoden

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

Generisk navn	Automatisert aferese av røde blodceller
Produktnavn	Spectra Optia Apheresis System
Produsenter	Terumo Blood and Cell Technologies (BCT), Inc

3.1 Beskrivelse av metoden

Status og prinsipp for metode	Metoden omfatter automatisert utskifting (aferese) av røde blodceller (erytrocytter) i behandling av sigdcelleanemi [1]. Pasientens blod sentrifugeres for å separere ut og fjerne sigdformede røde blodceller, mens resten av blodet føres tilbake til pasienten. Samtidig tilføres pasienten friske røde blodceller fra en donor [1, 2]. Systemet består av en aferesemaskin, programvare og engangsslanger for sortering. Sorteringen baserer seg på optisk deteksjonsteknologi som registrerer cellene, og kontinuerlig-flyt-sentrifugering som selekterer og fjerner de skadede røde blodcellene, mens plasma og andre blodceller blir tilbakeført pasienten [3].
Potensiell nytte	Ifølge produsent kan Spectra Optia Apheresis System benyttes til flere ulike afereseprosedyrer: <i>exchange</i> (plasmaferese, erytroferese), <i>collection</i> (oppsamling av mononukleære celler og granulocytter), <i>depletion</i> (hvite blodceller og blodplater), <i>processing</i> (beinmargsprosessering) [4]. Systemet er dessuten kompakt, som lett kan transporteres, og benytter «ready-to-use» slangesystem er designet for å kunne benyttes til de ulike prosedyrene. Det finnes også slangesystem som benytter lavere volum, til bruk i mindre pasienter, f.eks. barn [3]. Sammenliknet med behandlinger som transfusjon og manuell aferese, opprettholder Spectra Optia Apheresis System væskebalansen under behandlingen, hindrer overload av jern, i tillegg til at det gjøres på kortere tid, og med lengre mellomrom mellom hver behandling [5].
Sikkerhetsaspekter og risikoforhold	I en pasientbrosjyre opplyser Terumo BCT Inc om at potensiell risiko ved aferesebehandling inkluderer pasientangst (f.eks. gjennom hodepine, hyperventilering, andpustenhet, kvalme, etc.), samt sjeldnere «bivirkninger» som prikking rundt lepper/fingrer, feber, kløe, og høyt eller lavt blodtrykk [2]. I tillegg opplyses det om at alvorlige problemer med hensyn på donorblodet, som f.eks. allergisk reaksjon, og virusinfeksjon (hepatitt/HIV) er svært sjeldne [2]. I Norge testes blod ved hver blodgivning rutinemessig for både HIV og hepatitt B og C [6].
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag	Sigdcelleanemi er en autosomalt recessivt (vikende) arvet genetisk blodsykdom som skyldes punktmutasjon i genet som koder for hemoglobin, som medfører dannelsen av sigdcellehemoglobin (HbS) [7]. Sykdommen oppstår når barnet får to gener fra hver forelder som koder for sigdcellehemoglobin [8]. Dersom man kun har ett gen for sigdcellehemoglobin (fra en forelder) og ett gen for normalt hemoglobin (fra den andre forelderen) kan man få «sigdcelletrekk», men ikke fullstendig sigdcellesykdom [8]. Hemoglobin finnes i røde blodceller (erytrocytter) og sørger for å binde og transportere oksygen til vevsceller, samt å opprettholde syrebalansen i blodet [9]. Til forskjell fra normalt hemoglobin (HbA) har sigdcellehemoglobin dårligere affinitet til oksygen [10]. Dette bidrar til at sigdcellehemoglobin polymeriseres, hvilket medfører at de fysiske egenskapene til

	erytrocyttene endres, i tillegg til at celleformen endres til den karakteristiske halvmåne- eller sigdformen [7, 10]. Som følge av denne endrede formen kan sigdceller forårsake blokkade i små blodårer (vasookklusjon) og dermed hindre oksygentransport til vev [10]. I tillegg gjør sigdcellehemoglobin de røde blodcellene ustabile med opp mot 75% kortere levetid (ca 30 dager) sammenliknet med røde blodceller med normalt hemoglobin (ca 120 dager) [10]. Dette bidrar til utvikling av (hemolytisk) anemi. Pasienter med sigdcelleanemi kan jevnlig oppleve akutte sykdomsmanifestasjoner forårsaket av grunnsykdommen; vasookklusive kriser (blokkade av små blodkar), sekvestreringskriser (akutt opphopning av blod særlig i milt, men også i lever), og aplastiske kriser (midlertidig stans i produksjon av røde blodceller) [7]. I tillegg kommer økt infeksjonstendens som følge av nedsatt miltfunksjon fra tidlig alder, og manifestasjoner av kronisk anemi [7]. På lengre sikt vil pasientene kunne utvikle kronisk organskade, f.eks. på hjertet, lungene, og nyrene [7]. Sigdcelleanemi finnes hovedsakelig i sentrale deler av Afrika, hvor prevalensen ligger på 10-30% [8]. Ettersom sigdcelleanemi beskytter mot malaria har dette ført til en positiv seleksjon for genmutasjonen i de endemiske områdene, slik som blant annet i sentral-Afrika, langs kysten og i sentrale deler av India og Sørøst-Asia, samt i Mellom- og Sør-Amerika [8, 10]. I vestre deler av Afrika vil ca 30% av nyfødte barn være bærere av sykdommen [8]. I Norge er dette en sjelden sykdom som i 1997 tilsvarte 15 tilfeller [11]. Etterhvert som Norge får et større innslag av ulike etniske grupper, kan man forvente en økt prevalens av sykdommen [11]. Vi har ikke funnet informasjon om dagens prevalens.
Dagens behandling	Dagens behandling fokuserer på både på behandling av akutte tilstander, og langtidsbehandling og -oppfølging med mål om å unngå komplikasjoner [7]. En viktig del av behandlingen de første leveårene inkluderer antibiotikaproylaks frem til fylte 5 år, for å hindre utvikling av alvorlige infeksjoner [8]. Ifølge Norsk Sigdcelleanemi Forening benyttes dette i mindre grad i Norge ettersom den generelle ernærings- og helsesituasjonen i landet er god [12]. For pasienter som overlever tidlig barndom vil behandlingen fokuseres mot behandling av akutt og kronisk smerte, profylakse mot og tidlig behandling av infeksjoner, samt forebygging og behandling av akutte komplikasjoner (f.eks. vasookklusive kriser), slag, og kronisk organskade [8]. Profylaktisk behandling inkluderer ulike legemidler (f.eks. hydroksykarbamid), samt blodtransfusjonsbehandling [8]. Den eneste kurative behandlingen av sigdcelleanemi er beinmargstransplantasjon [8, 12]. Ettersom behandlingen er svært risikofylt, har høy kostnad, og det er mangel på beinmargsdonorer, tilbys dette kun til barn med svært alvorlig sykdomskomplikasjoner som ikke responderer på førstelinjebehandling [8, 12]. Aferese for sigdcelleanemi eller automatisert aferese er ikke spesifikt beskrevet i den nasjonale veilederen for blodtransfusjon [13].

3.2 Referanser

1. Terumo BCT Inc. *Therapeutic Apheresis - Red Blood Cell Exchange (RBCX)** [Nettside] 2020 [cited 2020 26.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/therapeutic-apheresis/protocols/rbcx/indication>.
2. Terumo BCT Inc, *A patient's guide on how sickle cell disease is managed with red blood cell exchange*. 2015, Terumo BCT Inc.,
3. Terumo BCT Inc. *Spectra Optia® - Apheresis System**. [Nettside] 2020 [cited 2020 26.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/spectra-optia>.
4. Terumo BCT Inc. *Spectra Optia® Apheresis System Protocols* - One System. Multiple Protocols*. [Nettside] 2020 [cited 2020 28.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/spectra-optia/protocols?idx=8>.
5. Terumo BCT Inc, *Manage the Balancing Act of Sickle Cell Disease With Automated Red Blood Cell Exchange*. 2019, Terumo BCT Inc., p. 6.

6. Blodbanken i Oslo. *Hva testes blodet for?* [Nettside] 2019 03.09.2019 [cited 2020 26.10.2020]; Available from: <https://www.blodbanken-oslo.no/index.php?action=showtopic&topic=N8LcyvMD>.
7. Hellebostad, M., *Handlingsprogram for barn med sigdcellesykdom*. 2020.
8. Lanzkron, S., *Sickle cell anaemia*. 2020, BMJ Best Practice: UK.
9. Evensen, S.A. *Hemoglobin*. [Nettside] 2019 23.01.2019 [cited 2020 27.10.2020]; Available from: <https://sml.snl.no/hemoglobin>.
10. Kato, G.J., et al., *Sickle cell disease*. *Nat Rev Dis Primers*, 2018. **4**: p. 18010.
11. Græsdal, J.S., et al., *Talassemi og sigdcellesykdom i Norge*. *Tidsskriftet*, 2001. **121**: p. 678-680.
12. Norsk Sigdcelleanemi Forening. *Sigdcelleanemi behandling - akutt, på sykehus, hjemme, forebyggende*. [Nettside] 2016 [cited 2020 27.10.2020]; Available from: <https://sigdcelleanemi.no/behandling/>.
13. Helsedirektoratet, *Veileder for transfusjonstjenesten i Norge*. 2017, Helsedirektoratet: Oslo.
14. Terumo BCT Inc. *Spectra Optia® Apheresis System - Red Blood Cell Exchange (RBCX)* Clinical Trial*. [Nettside] 2020 [cited 2020 27.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/therapeutic-apheresis/protocols/rbcx/clinical-trial>.
15. Willits, I. and H. Cole, *Review report of MTG28 Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease*. 2020, National Institute for Health and Care Excellence: UK.
16. Dolatkhah, R. and S. Dastgiri, *Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(1).
17. Estcourt, L.J., et al., *Preoperative blood transfusions for sickle cell disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(7).
18. Estcourt, L.J., et al., *Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(7).
19. Fortin, P.M., S. Hopewell, and L.J. Estcourt, *Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8).
20. Steiner, M.E., et al., *Recommendations on RBC Transfusion Support in Children With Hematologic and Oncologic Diagnoses From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018. **19**(9S Suppl 1): p. S149-s156.

4. Dokumentasjonsgrunnlag

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

4.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det virker å være noe dokumentasjon fra kliniske studier. På sine nettsider informerer Terumo BCT Inc om en klinisk ikke-kontrollert studie hvor 40 deltakere med sigdcelleanemi ble behandlet med Spectra Optia Apheresis [14]. Under er en oversikt med pågående kliniske studier fra clinicaltrials.gov.

4.2 Pågående kliniske studier

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer	Tidsperspektiv resultater
Sigdcelleanemi, 2-30 år, n=20	Automatisert transfusjon av røde blodceller	1. Manuell transfusjon 2. Enkel transfusjon Ikke randomisert	Helserelatert livskvalitet	NCT03903289	2017-2021 <i>Recruiting</i>
Sigdcelleanemi, gravid, >18 år, n=50	Jevnlig, rutinemessig blodtransfusjon hver 6-10 uker; for å holde HbS% <30%	Symptombestemt blodtransfusjon	Rekrutteringsrate, Sykehusinnleggelser, frekvens og alvorlighet av akutte kriser, etc	NCT03975894	2019-2021 <i>Recruiting</i>
Sigdcelleanemi, >18 år, n=65	Frekvens og volum aferese bestemt av algoritmen: Algodrep	Frekvens og volum aferese bestemt av lege	% HgS	NCT04076683	2019-2021 <i>Not yet recruiting</i>

HgS: sigdcellehemoglobin

4.3 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Vi har ikke identifisert noen nasjonale eller lokale metodevurderinger som omhandler bruk av automatisert aferese ved sigdcelleanemi.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Gjennom et systematisk søk har vi identifisert én relevant metodevurdering fra NICE (publisert i 2020), som undersøker klinisk effekt og kostnadseffektivitet spesifikt med hensyn på Spectra Optia Apheresis System til behandling av personer med sigdcelleanemi [15]. Metodevurderingen er basert på 15 artikler: 3 tekniske studier, 2 økonomiske studier, 3 retrospektive, kontrollerte studier, og 7 ikke-kontrollerte studier [15]. Vi har identifisert fire Cochrane-rapporter som undersøker effekt av blodtransfusjon ved ulike tilstander ved sigdcelleanemi, publisert mellom 2018-2020 [16-19]. Tre av disse rapportene har inkludert automatisert aferese som intervensjon i sin PICO [17-19], men ingen av de fire rapportene nevner Spectra Optia Apheresis System spesifikt [16-19]. I tillegg har vi funnet en artikkel fra «<i>Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative</i>» (2018) som presenterer anbefalinger og evidens for transfusjon av røde blodceller hos kritisk syke barn med hematologiske og onkologiske sykdommer, inkludert sigdcelleanemi [20].
Metodevarsel	Dette metodevarslet er en oppdatering av tidligere metodevarsel, publisert i 2018: ID2018_050 . Vi har ikke identifisert andre relevante metodevarsler angående bruk av automatisert aferese i behandling av pasienter med sigdcelleanemi.

4.5 Referanser

- Terumo BCT Inc. *Spectra Optia® Apheresis System - Red Blood Cell Exchange (RBCX)* Clinical Trial*. [Nettside] 2020 [cited 2020 27.10.2020]; Available from: <https://www.terumobct.com/therapeutic-apheresis/protocols/rbcx/clinical-trial>.
- Willits, I. and H. Cole, *Review report of MTG28 Spectra Optia for automatic red blood cell exchange in patients with sickle cell disease*. 2020, National Institute for Health and Care Excellence: UK.

15. Dolatkah, R. and S. Dastgiri, *Blood transfusions for treating acute chest syndrome in people with sickle cell disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(1).
16. Estcourt, L.J., et al., *Preoperative blood transfusions for sickle cell disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(7).
17. Estcourt, L.J., et al., *Blood transfusion for preventing primary and secondary stroke in people with sickle cell disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020(7).
18. Fortin, P.M., S. Hopewell, and L.J. Estcourt, *Red blood cell transfusion to treat or prevent complications in sickle cell disease: an overview of Cochrane reviews*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018(8).
19. Steiner, M.E., et al., *Recommendations on RBC Transfusion Support in Children With Hematologic and Oncologic Diagnoses From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative*. *Pediatr Crit Care Med*, 2018. **19**(9S Suppl 1): p. S149-s156.

5. Versjonslogg

ID2018_050 Automatisert aferese av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) hos pasienter med sigdcelleanemi

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
15.05.2018	Laget metodevarsel
28.10.2020	Oppdatert metodevarsel
Klikk eller trykk for å skrive inn en dato.	[Skrive hva som er gjort nytt]

Beskrivelse: Kan skrive inn dato for hver endring i dokumentet.

Sak 012-2021

ID2018_015 Automatisert utskifting (afereze) av røde blodceller (Spectra Optia Apheresis) til behandling av pasienter med sigdcelleanemi.

Mail fra Folkehelseinstituttet 30.12.2020 om følgende tilleggsopplysninger:

Spectra Optia Apheresis, leverandør TerumoBCT

Bruk i Norge, flere indikasjoner:

Spectra Optia Apheresis® System brukes i dag på følgende sykehuse i Norge:

- a. Universitetssykehuset Nord Norge, Tromsø, Avdeling for Klinisk Immunologi og transfusjonsmedisin.
- b. Haukeland Universitetssykehus, Bergen, Avdeling for Klinisk Immunologi og transfusjonsmedisin.
- c. St Olav Hospital, Trondheim, Avdeling for Klinisk Immunologi og transfusjonsmedisin (installeres /kjøres i gang i første kvartal 2021).
- d. AHUS (Akershus Universitetssykehus), Immunologi og transfusjonsmedisin.
- e. Oslo Universitetssykehus, Radiumhospitalet, Seksjon for celleterapi.

Kostnader:

Investeringskostnad for å starte opp er investering i selve aferesemaskinen samt engangsartikler (slangesett for den aktuelle terapeutiske behandling, antikoagulas og saltvann)

a. Listepriis for Spectra Optia®Apheresis System er: 753.276,00 NOK

b. Listepriis for slangesett til Spectra Optia®Apheresis System:

i. Slangesett for oppsamling av perifere stamceller, terapeutisk leucaferese, tromboferese: 2 888,00 NOK /stk

Slangesett katalog nummer for Norge: 10120; 12120; 10310; 12320

ii. Slangesett for terapeutisk plasmautskifting (TPE), utskifting av erytrocytter (RBCX): 2.782,00 NOK /stk

Slangesett katalog nummer for Norge: 10220; 12220

iii. Sett for opprensing av benmarg: 928,00 NOK /stk.

Slangesett katalog nummer for Norge: 11300; 11305

c. Spectra Optia®Apheresis System brukes i Norge i dag til oppsamling av perifere stamceller på flere ulike diagnoser (hvilke diagnoser kan fremskaffes fra de enkelte avdelinger på forespørsel). Brukes i dag til terapeutisk plasmautskifting på flere neurologiske og nephrologiske diagnoser samt andre indikasjoner med høy rate i ASFA guidelines. **Brukes til terapeutisk utskifting av erytrocytter på Sickle Cell Anemia pasienter**, brukt i få tilfelle til malaria pasienter. Spectra Optia brukes også ved terapeutisk behandling på pasienter med forhøyet antall leucocyter i blodet (White Blood Cell Depletion)

CE-merking status

Spectra Optia®Apheresis Systemet er CE merket

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2018_050

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 013-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi (hemoglobinnivå < 6 g/dL eller < 7 g/dL med dårlig klinisk eller funksjonell toleranse) hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Hydroksykarbamid blokkerer veksten og reproduksjonen av noen celler, for eksempel blodceller. Hydroksykarbamid kan redusere antall celler som sirkulerer i blodet, samt forhindre at røde blodlegemer endrer form hos pasienter med sigdcellesykdom. Dette reduserer risikoen for at blodkar blokkeres.
- Sigdcellesykdom er en arvelig blodsykdom som bl.a. kan gi anemi.
- Formulert som tabletter.
- Det er identifisert fire kliniske studier, tre i fase III og en i fase II og III. En ble fullført i 1994, en i 2009, en planlagt fullført i november 2020 og en i desember 2022.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Hydroksykarbamid er brukt i mange år til behandling av pasienter med sigdcelleanemi. Her er det åpenbart en ny leverandør og det eneste er at denne leverandøren har tablett på 100 mg som kan være aktuell til behandling av de minste barna.

Nytten av behandling med hydroksykarbamid er godt dokumentert og benyttes av alle som behandler pasienter med sigdcelleanemi.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Overført fra Folketrygden, indikasjonsutvidelse. Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 1.5.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi (hemoglobinnivå < 6 g/dL eller < 7 g/dL med dårlig klinisk eller funksjonell toleranse) hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom.

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (8).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XX05

Virkestoffnavn:
Hydroksykarbamid

Handelsnavn: Siklos

Legemiddelform: Tablett

MT-søker/innehaver:
Addmedica (5).

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merkna)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Blodsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Sigdcellesykdom omfatter flere forskjellige arvelige lidelser som innebærer en feil i de røde blodlegemene. Disse blodlegemene er vanligvis tallerkenformete, mens de ved sigdcellesykdom får 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 (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, for eksempel i skjelett og muskulatur. Slike VOE kan også skape ytterligere vevsskade og betennelse når blodtilførsel returneres (reperfusjonsskade) (1).

Sigdcellesykdom er den hyppigste arvelige 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. Den er vanligst i Afrika, men finnes også hos personer fra Karibien, Midt-Østen og Asia (1). I Norge ble det ved registrering i 1996-97 funnet 25 pasienter med diagnosen sigdcelleanemi (2). På grunn av økt mobilitet av verdens befolkninger, kan man forvente en økning i sigdcellesykdoms prevalens i flere land, blant annet Norge.

Dagens behandling

Behandlingen av sigdcellesykdom innebærer forebygging og behandling av infeksjoner (f.eks. ved vaksinasjon og bruk av antibiotika) samt lindring av akutte, og etter hvert kroniske, følgesykdommer som oftest resulterer i sykehusinnleggelse (f.eks. vaso-okklusiv kriser). Benmargstransplantasjon er på forsøksstadiet, og tilbys ikke alle. Behandlingen er svært krevende, og det er dessuten fare for alvorlige og farlige bivirkninger for mottageren.

Den eneste medisinske behandlingen spesifikt rettet mot sigdcelleanemien er hydroxyurea (hydroksykarbamid) tabletter (Siklos) som reduserer dødelighet og smerter ved sykdommen (3). Siklos er assosiert med noen bivirkninger f.eks. reduksjon av en type hvite blodlegemer (nøytrofile). Ved behandling med hydroksykarbamid skal man ikke gi levende vaksiner under behandling og seks måneder etter avsluttet behandling (1).

Virkningsmekanisme	Hydroksykarbamid blokkerer veksten og reproduksjonen av noen celler, for eksempel blodceller. Selv om alle virkningsmekanismene til hydroksykarbamid ikke er fullt ut kartlagt, kan hydroksykarbamid redusere antall celler som sirkulerer i blodet, samt forhindre at røde blodlegemer endrer form hos pasienter med sigdcellesykdom. Dette reduserer risikoen for at blodkar blokkeres. Hydroksykarbamid, som tidligere var kjent som hydroksyurea, har vært tilgjengelig i EU i flere tiår for bruk ved andre sykdommer, inkludert noen typer kreft (4)(5).
Tidligere godkjent indikasjon	Siklos er indisert til forebygging av tilbakevendende smertefulle vaso-okklusive kriser, inkludert akutte brystlidelser hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av symptomatisk sigdcellesykdom (5).
Mulig indikasjon	Behandling av alvorlig kronisk anemi (hemoglobinnivå < 6 g/dL eller < 7 g/dL med dårlig klinisk eller funksjonell toleranse) hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom (8).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst tre randomiserte og blindede kliniske studier:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hoved-utfallsmål	Studienr., fase	Tids-perspektiv resultater
Barn mellom 9 og 18 måneder med sigdcellesykdom (N = 193)	Hydroxyurea	Placebo	Behandlings-forskjeller ved endring i kvalitativ miltfunksjon fra baseline (før behandlings-start og etter 2 år)	NCT00006400 Fase III	Fullført September 2009, resultater foreligger
Barn og unge voksne mellom 6 mnd og 21 år med sigdcellesykdom (N =116)	Deltakere som er randomisert til standardarmen vil få en startdose med hydroksyurea på 20 mg / kg / dag.	Farmakokinetisk guidet startdose av hydroksyurea basert på PK-prøver tatt ved baseline med mål om et område under kurven (AUC) på 115 mg * t / l i et forsøk på å tilnærme maksimal tolerert dose (MTD). Denne dosen vil ikke overstige den maksimale tolererte dosen på 35 mg / kg / dag.	Fetalt hemoglobin (HbF) -svar etter seks måneders hydroksyureaterapi (6 mnd. etter start av daglig hydroksyurea-behandling)	NCT03789591 Fase III	Estimert fullført Desember 2022
Menn og kvinner i alderen 18 til 50 med minst tre legebesøk eller sykehusinnleggelser for sigdcelleanemi i løpet av året før rekruttering, med mer enn 20 kriser per år. (N = 299)	Hydroxyurea	N/A	Forekomst av vaso-okklusiv (smertefull) krise, målt i løpet av de to første årene en pasient ble registrert i studien.	NCT00000586 Fase III	Fullført Juni 1994
Barn med full manifestasjon av sigdcellesykdom ledsaget av akutt smertefull krise i alderen 5-15 år. (N = 350)	Gruppe 1-8: 1: Omega-3 2: Vit-D 3: Sinkulfat 4: Statiner 5: Hydroxyurea 6: Tilskudd av folsyre 7: Morfinsulfat 8: Blodtransfusjon	N/A	C-reaktivt protein mg/L (Tidsramme: 10 måneder)	NCT04301336 Fase II & III	Fullføres November 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	- Andre legemidler som omfatter liknende indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) og ID2018_095 L-Glutamin)
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (6, 7).
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Sigdcellesykdom [Oppdatert 28. januar 2020]. Redaksjonen, Helsebibliotek.no. Tilgjengelig fra <http://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/blod/sigdcellesykdom> [Hentet 04. november 2020].
2. Græsdal K, Gundersen K, Holm B, Waage A. Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 678-80. Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2001--678-80.pdf>
3. Sigdcellesykdom behandling. Oslo Universitetssykehus. [Hentet den 04. November 2020] Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/sigdcellesykdom-behandling>.
4. Siklos - hydroxycarbamide. European Medicines Agency. [Hentet 04. november 2020] Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/siklos>.
5. Siklos - Preparatomtale. European Medicines Agency. [Hentet 04. november 2020] Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/siklos-epar-product-information_no.pdf
6. Nevitt SJ, Jones AP, Howard J. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) for sickle cell disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4):CD002202. Published 2017 Apr 20. doi:10.1002/14651858.CD002202.pub2
7. Hasson C, Veling L, Rico J, Mhaskar R. The role of hydroxyurea to prevent silent stroke in sickle cell disease: Systematic review and meta-analysis. Medicine. 2019;98(51):e18225. .
8. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 12-15 October 2020, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [Committee for medicinal products for human use \(CHMP\) agenda for the meeting on 12-15 October 2020 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/committees/human-medicines/products/committees-agenda/2020-10-12-15)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

SV: Metodevarsel: ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom

30. desember 2020

10:16

Emne	SV: Metodevarsel: ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom
Fra	Geir Erland Tjønnfjord
Til	Gunn Signe Jakobsen
Sendt	20. desember 2020 17:13

Dette var ganske underlig. Hydroksykarbamid har vi brukt i mange år til behandling av pasienter med sigdcelleanemi. Her er det åpenbart en ny leverandør og det eneste jeg kan se er at denne leverandøren har tablett på 100 mg som kan være aktuell til behandling av de minste barna. Nytt av behandling med hydroksykarbamid er godt dokumentert og benyttes av alle som behandler pasienter med sigdcelleanemi.

Hilsen

Geir E. Tjønnfjord
Avdelingsleder, professor dr.med.
Avdeling for blodsykdommer
Kreftklinikken
Oslo Universitetssykehus
Telefon: 23070713/91550470
gtjonnfj@ous-hf.no
ikke sensitiv

Fra: Gunn Signe Jakobsen

Sendt: 18. desember 2020 10:30

Til: postmottak@ahus.no; Geir Erland Tjønnfjord; Nina Gulbrandsen

Emne: Metodevarsel: ID2021_004 Hydroksykarbamid (Siklos) til behandling av alvorlig kronisk anemi hos voksne, ungdom og barn eldre enn 2 år som lider av sigdcellesykdom

Til

Avdeling for blodsykdommer i Oslo universitetssykehus og
Avdeling for blodsykdommer Akershus universitetssykehus

Hei

Jeg skriver til dere på vegne av den regionale kompetansetjenesten for metodevurderinger i Helse Sør-Øst. En av våre oppgaver er å be om innspill til forslag og metodevarsler nasjonalt.

Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Det skal i møtet i Bestillerforum 18. januar behandles Metodevarsel: ID2021_004

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_004

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 fra Folketrygden, indikasjonsutvidelse

Saksnummer 014-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_005 Tralokinumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Tralokinumab er et humant monoklonalt IgG4 antistoff som binder seg og nøytraliserer effektene av IL-13. IL-13 er et cytokin som er involvert i reguleringen av immunforsvaret, som det produseres for mye av ved AD, og som dermed gir opphav til dysregulering og forsterket betennelsesrespons.
- Anbefaling fra Norsk Forening for Dermatologi og Venerologi (NFDV) stiller krav om bruk av biologiske legemidler kun til behandling av moderat til alvorlig AD.
- Dagens tilgjengelige behandlingsalternativ er dupilumab.
- Anslagsvis 1000 pasienter kan være aktuelle for behandling innenfor kriteriene fra NFDV.
- Ferdigfylt sprøyte til injeksjon.
- Det er identifisert tre fase III kliniske studier som er avsluttet, resultater foreligger.
- Legemiddelverket anbefaler en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, SC injeksjon. Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 1.12.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Tralokinumab til behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling.			
1.1 Oppsummering			
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)			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: D11A H Virkestoffnavn: Tralokinumab Handelsnavn: NA Legemiddelform: Ferdigfylt sprøyte (inj.) MT-søker/innehaver: LEO Pharma (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Hudsykdommer; immunologi
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Atopisk dermatitt (AD) er en kronisk, heterogen og inflammatorisk hudsykdom. AD oppstår hyppigst ved spedbarnsalder og tidlig barndom, men kan forekomme ved alle aldre. Genetisk disposisjon er viktig.

Sykdommen karakteriseres av tørr hud/skjelling, etterfulgt av kontinuerlig kløe. Den intense kløen kan føre til akutte og infiserte sår. De kronisk og tilbakevendende eksemutbruddene, samt kløe er de mest kjente kliniske tegnene på sykdommen.

Kliniske uttrykk av AD viser faser av utbrudd og remisjon. I perioder hvor sykdommen er i remisjon og hvor det ikke er synlige tegn på inflammasjon, vil det fortsatt være en underliggende hudinflammasjon, samt en underliggende dysfunksjonell hudbarriere-effekt. Eksemutslettene er ofte lokalisert i bøyesider av ledd på armer og ben, i ansiktet, særlig rundt øyepartiet, samt på hender og føtter. Det kliniske uttrykket av sykdommen karakteriseres av en kompleks patofysiologi og et spekter av kliniske fenotyper, og varierer mye avhengig av bl.a. sykdomsstadium, pasientens alder og etnisitet.

Pasienter med moderat til alvorlig AD lider av bl.a. intens kløe, søvnmangel og tilbakevendende hudinfeksjoner. Sykdommen påvirker i stor grad livskvaliteten til denne pasientgruppen, og angst og depresjoner er vanlig.

Atopisk dermatitt forekommer hos 2 % av voksne og 10–15 % av alle barn (3). Det fremgår av metodevurderingen av dupilumab, et anslag på at 1000 pasienter kan være aktuelle for behandling innenfor de gitte behandlingskriterier fra Norsk forening for dermatologi og venerologi (4).

Dagens behandling

Dagens behandling retter seg mot å lindre kløe, dempe inflammasjon og normalisere hudbarrieren. Behandling med lokale glukokortikoider er førstvalg. Kroniske, tørre eksem kan behandles med salver eller kremer ut fra hva pasienten foretrekker. Førstegenerasjons antihistaminer kan ha gunstig effekt ved nattlig kløe pga. sin sedative effekt, men effekten av lokale glukokortikoider er langt bedre (3). Behandlingsalgoritmen utvikler seg fra mild topikal antiinflammatorisk behandling til topikal behandling med sterkere kortikosteroider, lysbehandling og i noen tilfeller systemisk immunmodulerende behandling.

Det finnes i dag en anbefaling fra Norsk Forening for Dermatologi og Venerologi (NFDV) om bruk av biologiske legemidler til behandling av moderat til alvorlig AD, inkludert en beskrivelse av dagens tilgjengelige behandlingsalternativ (dupilumab). Det stilles krav bruk av biologisk behandling kun til den alvorlige graden av atopisk dermatitt, med gitte kriterier (EASI ≥ 21 , POEM ≥ 17 , DLQI ≥ 11). I anbefalingen stilles det også krav til tidligere behandling før pasienten skal vurderes for biologisk behandling (behandlingsmål ikke oppnådd/ kun kortvarig effekt med topikale legemidler oppnås og/eller lysbehandling, minst en systemisk behandling skal være forsøkt, vanligvis min. 3 måneder) (7).

Virkningsmekanisme	Tralokinumab er et humant monoklonalt IgG4 antistoff som binder seg og nøytraliserer effektene av IL-13 gjennom å binde seg til IL-13 cytokinet. IL-13 er et cytokin som er involvert i reguleringen av immunforsvaret, men som det produseres for mye av ved AD, som dermed gir opphav til dysregulering og forsterket betennelsesrespons.
Tidligere godkjent indikasjon	Ikke aktuelt.
Mulig indikasjon	Behandling av moderat til alvorlig atopisk dermatitt hos voksne pasienter som er kandidater for systemisk behandling (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med moderat til alvorlig AD som er kandidater for systemisk behandling (n=802)	Tralokinumab, subkutan (SC) administrering, 600 mg 'loading dose' dag 0, deretter 300 mg Q2W. Pasienter med klinisk respons etter 16 uker ble randomisert og deretter behandlet med 1) 300 mg tralokinumab Q2W, 2) Q4W eller 3) placebo i en 36-ukers vedlikeholdsbehandlingsperiode	Placebo, SC administrering, Q2W	Andel pasienter som oppnår IGA (0,1) og EASI-75 etter 16 og 52 uker	ECZTRA 1 dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase III studie NCT03131648	Avsluttet. Har resultater. (5)
Voksne pasienter med moderat til alvorlig AD som er kandidater for systemisk behandling (n=794)	Tralokinumab, subkutan (SC) administrering, 600 mg 'loading dose' dag 0, deretter 300 mg Q2W. Pasienter med klinisk respons etter 16 uker ble randomisert og deretter behandlet med 1) 300 mg tralokinumab Q2W, 2) Q4W eller 3) placebo i en 36-ukers vedlikeholdsbehandlingsperiode	Placebo, SC administrering, Q2W	Andel pasienter som oppnår IGA (0,1) og EASI-75 etter 16 og 52 uker	ECZTRA 2 dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase III studie NCT03160885	Avsluttet. Har resultater. (5)
Voksne pasienter med moderat til alvorlig AD som er kandidater for systemisk behandling (n=380)	Tralokinumab, subkutan (SC) administrering, 600 mg 'loading dose' dag 0, deretter 300 mg Q2W, i kombinasjon med topikale kortikosteroider (TCS). Pasienter med klinisk respons etter 16 uker ble randomisert og deretter behandlet med 1) 300 mg tralokinumab Q2W eller 2) Q4W i en 16-ukers vedlikeholdsbehandlingsperiode. TCS ble gitt etter behov.	Placebo, SC administrering, Q2W i kombinasjon med TCS	Andel pasienter som oppnår IGA (0,1) og EASI-75 etter 16 og 32 uker	ECZTRA 3 dobbeltblindet, placebo-kontrollert fase III studie NCT03363854	Avsluttet. Har resultater. (6)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2020_007 og ID2020_053)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9-13).
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1,8).

4. Referanser

1. Tralokinumab · Atopic dermatitis, moderate-to-severe. [London]: Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 12.10.2020 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tralokinumab/>
2. FDA accepts BLA for tralokinumab for atopic dermatitis, Dermatology Times. Hentet 14.10.2020 fra <https://www.dermatologytimes.com/view/fda-accepts-bla-for-tralokinumab-for-atopic-dermatitis>
3. Legemiddelhåndboka – atopisk dermatit. Hentet 14.10.2020 fra https://www.legemiddelhandboka.no/T16.2.2/Atopisk_eksem
4. Dupilumab (Dupixent) ved alvorleg atopisk dermatitt. Legemiddelverket. Hentet 14.10.2020 fra https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/D/Dupixent_alvorlig%20atopisk%20dermatitt_2020.pdf
5. Wollenberg A. et al. Tralokinumab for moderate-to-severe atopic dermatitis: results from two 52-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase III trials (ECZTRA 1 and ECZTRA 2). BJD, sept 2020.
6. Silverberg J. I. et al. Tralokinumab plus topical corticosteroids for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis: results from the double-blind, randomized, multicentre, placebo-controlled phase III ECZTRA 3 trial. BJD, sept 2020.
7. Norsk forening for dermatologi og venerologi - Veiledende anbefalninger for bruk av biologiske legemidler ved atopisk eksem. Hentet 14.10.2020 fra <https://www.legeforeningen.no/contentassets/8b1fa6fa4389434ca2da36df1f529654/anbefalinger-om-bruk-av-biologiske-legemidler-ved-ad-2019.pdf>
8. [Tralokinumab for atopic dermatitis](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 10753.
9. Uppal SK, Kearns DG, Chat VS, Han G, Wu JJ. [Review and analysis of biologic therapies currently in phase II and phase III clinical trials for atopic dermatitis](#). The Journal of dermatological treatment. 2020;1-11.
10. Seger EW, Wechter T, Strowd L, Feldman SR. [Relative efficacy of systemic treatments for atopic dermatitis](#). Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;80(2):411-416.e4.
11. Sawangjit R, Dilokthornsakul P, Lloyd-Lavery A, Lai NM, Dellavalle R, Chaiyakunapruk N. [Systemic treatments for eczema: a network meta-analysis](#). The Cochrane database of systematic reviews. 2020;9:CD013206.).
12. Tralokinumab for treating moderate to severe atopic dermatitis (ID3734) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10222). [lest 01.oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10596>
13. Tralokinumab for treating moderate to severe atopic dermatitis in people aged 12 and over (ID3823) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10222). [lest 12. februar 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10702>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_005

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 1.12.2020 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, SC injeksjon

Saksnummer 015-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_006 Trastuzumab derukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Metoden har MT i USA.
- Trastuzumab derukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat.
- Foreligger minst en randomisert, aktiv komparator-kontrollert, klinisk fase III-studie. Varselet identifiserer en fase II-studie planlagt avsluttet i sep. 2020 og to fase III-studier planlagt avsluttet i 2022 og 2024.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Klinisk behov. Verdifull, ny behandling for pasienter med brystkreft med spredning. Studier så langt er gjort uten kontrollarm, men med imponerende resultater. Behandlingsalternativ: Tucatinib er gjort studier på i tilsvarende pasientgruppe med HER2+ metastatisk brystkreft.

Samlet vurdering / prioritering: Anbefaler metodevurdering når tilstrekkelig dokumentasjon foreligger.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (14.08.2020). Helsedirektoratet ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Intravenøs administrasjon. Finansieringsansvaret hos RHF-ene fra 1.12.2020.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Trastuzumab derukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 2). Metoden har MT i USA (2, 3).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01X Virkestoffnavn: Trastuzumab derukstekan Handelsnavn: NA Legemiddelform: Pulver til konsentrat til injeksjon, oppløsning MT-søker/innehaver: Daiichi Sankyo (2)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Brystkreft
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Annet Kommentar:	

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner (4). Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (5).

HER2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) er reseptorer som uttrykkes i noen kreftceller og kan brukes som mål ved målrettet behandling. HER2-positiv brystkreft er assosiert med aggressiv sykdom, men prognosen har bedret seg etter at HER2-rettet behandling med trastuzumab ble tatt i bruk (6).

Primært inoperabel brystkreft omtales som lokalavansert brystkreft. Lokalavansert brystkreft omfatter svulster klassifisert som cT3 eller cT4 og/eller brystkreft-sykdom med lokalavansert lymfeknutemetastasering (cN2-3), men hvor det ikke er påvist fjernmetastaser (6). Metastatisk er kreft fra den opprinnelige svulsten som har spredt seg til andre deler av kroppen via blod- og/eller lymfesystem. Dersom kreftsykdommen har spredt seg til andre organer vil sykdommen være uhelbredelig og målet med behandlingen vil være å begrense sykdommen, lindre smerte og andre komplikasjoner, og forlenge livet (5).

I 2018 fikk 3 534 kvinner invasiv brystkreft og 369 kvinner fikk diagnosen DCIS (ductalt carsinoma in situ), forstadium til brystkreft for første gang. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Risikoen stiger med alderen, men spredte tilfeller forekommer også under 30-års alder (4).

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft oppdatert i 2020 (6). I handlingsprogrammet angis følgende behandling for pasienter med HER2-positiv inoperabel og metastatisk brystkreft:

Pasienter med lokalavansert HER2-positiv brystkreft tilbys (neo)adjuvant behandling med 12 uker taksan (paklitaxel ukentlig eller docetaxel hver 3. uke) i kombinasjon med trastuzumab og pertuzumab hver 3. uke. Ev. kan behandlingen først startes med EC90 x 4 (antracyklinholdig kjemoterapi med epirubicin og cyklofosamid). Grunnlaget er optimal skrumpling av store svulster før kirurgisk behandling. Pertuzumab og trastuzumab gis i totalt 12 måneder uavhengig av om operasjonen viste pCR eller ikke.

Målet med systemisk behandling av metastatisk/avansert brystkreftsykdom er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig å forlenge overlevelsen.

Anbefalte regimer for pasienter med HER2-positiv metastatisk brystkreft er følgende:

Førstelingebehandling: taksan + trastuzumab + pertuzumab

Andre-/tredjelinjebehandling: trastuzumabemtansin hver 3. uke.

Fjerdelinje (ev. tredjelinje) -behandling:

- Pegylert liposomalt doxorubicin hver 28. dag.

- Non-pegylert liposomalt doxorubicin hver 21. dag.

Virkningsmekanisme	Trastuzumab derukstekan er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Trastuzumab er et humanisert anti-HER2 IgG1. DXd er en topoisomerase I-hemmer festet til trastuzumab ved hjelp av en spaltbar kobling. Etter bindning til HER2 på tumorceller gjennomgår trastuzumab derukstekan intracellulær spalting av koblingen, utført av lysosomale enzymer. Ved frigjøring trenger DXd gjennom cellmembranet og forårsaker DNA-skade og apoptotisk celledød (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Ikke aktuelt.
Mulig indikasjon	Behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft (2, 7).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, aktiv komparator-kontrollert, klinisk fase III-studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer , fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år som har patologisk dokumentert brystkreft som: - er inoperabel eller metastatisk - har bekreftet HER2-positivt uttrykk og er trastuzumabemtansin (T-DM1)-resistent eller -intolerant N = 253	Trastuzuabderuks-tekan 100 mg/5 mL administrert som: Del 1: lav, medium eller høy iv dose til (T-DM1)-resistente pasienter Del 2: iv dose basert på resultater fra Del 1 Del 2b: T-DM1-intolerante pasienter får anbefalt dose	-	ORR	NCT03248492 , DS8201-A-U201 , DESTINY-Breast01 Fase II	Estimated Study Completion Date: September 2020
Pasienter ≥ 18 år som har patologisk dokumentert brystkreft som: - er inoperabel eller metastatisk - har bekreftet HER2-positivt uttrykk - tidligere er behandlet med trastuzumab emtansin. N = 600	Trastuzumab-derukstekan	Trastuzumab+ capecitabine eller Lapatinib+ capecitabine	PFS	NCT03523585 , DS8201-A-U301 , DESTINY-Breast02 Fase III	Estimated Study Completion Date: September 2024
Pasienter ≥ 18 år som har patologisk dokumentert brystkreft som: - er inoperabel eller metastatisk - har bekreftet HER2-positivt uttrykk - er tidligere behandlet med trastuzumab og taksan i avansert / metastatisk setting eller progredierte innen 6 måneder etter neoadjuvant eller adjuvant behandling, som involverte et	Trastuzumab-derukstekan 100 mg/5 ml i.v.	Trastuzumab-emtansin, dosering ifølge preparatomtale	PFS	NCT03529110 , DS8201-A-U302 , DESTINY-Breast03 Fase III	Estimated Primary Completion Date: Februar 2022

regime inkludert trastuzumab og taksan.					
N = 500					
3.2 Metodevurderinger og –varsel					
Metodevurdering - <i>nasjonalt/lokalt</i> -	Andre behandlingsmetoder/diagnostiske tester/fremgangsmåter som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder, med avgrensning på metastatisk brystkreft: ID2013 011 , ID2017 024 , ID2018 044 , ID2020 064 ; med avgrensning på HER2-positiv brystkreft: ID2013 002+ID2013 007 , ID2013 004 + ID2013 009 , ID2017 034 , ID2019 053 , ID2020 067).				
Metodevurdering / systematiske oversikt - <i>internasjonalt</i> -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (8).				
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2, 9).				

4. Referanser

1. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 14-17 September 2020. Hentet fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-september-2020_en.pdf.
2. Specialist Pharmacy Service, SPS. Trastuzumab deruxtecan. [oppdatert 19. september 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/trastuzumab-deruxtecan/>.
3. US Food and Drug Administration. Drug Approval Package: ENHERTU. [Publisert 17. januar 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761139Orig1s000TOC.cfm.
4. Kreftregisteret. Årsrapport for brystkreft 2018. [Publisert: 27.09.2019]. Hentet fra : <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-brystkreft.pdf>.
5. Kreftlex. Brystkreft. Hentet fra: <https://kreftlex.no/Brystkreft>.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft - Nasjonal faglig retningslinje (IS-2945). [Oppdatert: 14. august 2020]. Hentet fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>.
7. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. Application number: 761139Orig1s000. Labeling. Tilgjengelig fra: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2019/761139Orig1s000lbl.pdf.
8. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies (ID2697) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10582). [oppdatert 26. juni 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10582>.
9. Trastuzumab deruxtecan for HER2-positive metastatic or unresectable breast cancer. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 23835. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/08/23835-DS-8201-for-Breast-cancer-V1.0-AUG2019-NON-CONF.pdf>.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_006 Trastuzumab derukstekan til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Stor. Har sittet i advisory boards om denne behandlingen og annen behandling for denne pasientgruppen.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Stor, se over.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Verdifull, ny behandling for pasienter med brystkreft med spredning
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Usikker. Studier så langt er gjort uten kontrollarm, men med imponerende resultater. FDA og EMA godkjent, mener jeg.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Tucatinib er gjort studier på i tilsvarende pasientgruppe med HER2+ metastatisk brystkreft.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hans Petter Eikesdal	Overlege/professor	Kreftavd. HUS

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Anbefaler metodevurdering når tilstrekkelig dokumentasjon foreligger.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_006

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 med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft (14.08.2020)

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: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 98822164

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 1.12.2020 NEI ☐

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

Intravenøs administrasjon

Saksnummer 016-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_007 Cemiplimab (Libtayo) til behandling av voksne med lokalavansert basalcellekarsinom (BCC) som tidligere er behandlet med hedgehog-signalveihemmer

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Cemiplimab er et IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD1)-reseptoren.
- Det er usikkert hvor mange pasienter som er aktuelle for metoden.
- Det foreligger ingen nasjonal faglig retningslinje for basalcellekarsinom.
- Formulert som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Det er identifisert en åpen, ikke-randomisert fase II-studie som er estimert avsluttet okt. 2021.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet metodevurdering.

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 er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Helsedirektoratet ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Indikasjonsutvidelse, intravenøs. Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 1.1.2018.

Metodevarsel											
1. Status og oppsummering Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (BCC) som tidligere er behandlet med <i>hedgehog</i>-signalveihemmer.											
1.1 Oppsummering Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (6).											
1.2 Kort om metoden ATC-kode: L01XC33 (Monoclonal antibodies) Virkestoffnavn: Cemiplimab Handelsnavn: Libtayo Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning (1) MT-søker/innehaver: Regeneron Ireland (1)	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.6 Fagområde Kreftsykdommer; Hudkreft;								
1.7 Bestillingsanbefaling Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering <table border="0"> <tr> <td>☒ Klinisk effekt relativ til komparator</td> <td>☐ Juridiske konsekvenser</td> </tr> <tr> <td>☒ Sikkerhet relativ til komparator</td> <td>☐ Etske vurderinger</td> </tr> <tr> <td>☒ Kostnader / Ressursbruk</td> <td>☐ Organisatoriske konsekvenser</td> </tr> <tr> <td>☐ Kostnadseffektivitet</td> <td>☐ Annet</td> </tr> </table> Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator	☐ Juridiske konsekvenser	☒ Sikkerhet relativ til komparator	☐ Etske vurderinger	☒ Kostnader / Ressursbruk	☐ Organisatoriske konsekvenser	☐ Kostnadseffektivitet	☐ Annet
☒ Klinisk effekt relativ til komparator	☐ Juridiske konsekvenser										
☒ Sikkerhet relativ til komparator	☐ Etske vurderinger										
☒ Kostnader / Ressursbruk	☐ Organisatoriske konsekvenser										
☐ Kostnadseffektivitet	☐ Annet										

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Basalcellekarsinom (BCC) er en type hudkreft som utgår fra basalcellelaget i overhuden. Dette er den vanligste formen for hudkreft. Et begynnende BCC i huden kan presentere seg på flere ulike måter, men vil ofte vises som en knute i huden med hevet rand og et sår eller en skorpe i midten. En av hovedårsakene til økt risiko for BCC er solstråling mot ubeskyttet hud, og svulsten utvikles oftest på soleksponte områder som ansiktet og øvre del av overkroppen. Forekomsten øker med økende alder (2, 3).

Tilfeller av BCC er ikke meldepliktig til Kreftregisteret, men det er estimert et antall på om lag 12 000 nye BCC årlig (2). I praksis er det ingen dødelighet knyttet til denne kreftformen, og BCC mangler evnen til å spre seg ved metastaser til andre steder i kroppen. Et BCC kan likevel spres lokalt og skade det omkringliggende vevet (3). Det er usikkert hvor mange pasienter med lokalavansert BCC som tidligere er behandlet med hedgehog-hemmer som er aktuelle for behandling med cemiplimab.

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonal faglig retningslinje for basalcellekarsinom (BCC). I første omgang fjernes svulsten, og avhengig av utseende og eventuelt tilbakefall vil et BCC fjernes kirurgisk med 5-10 mm kirurgisk margin. Strålebehandling og fotodynamisk behandling er også alternativer (4, 5).

Lokalavansert eller metastatisk basalcellekarsinom kan behandles med hedgehog-hemmere (3).

Virkningsmekanisme	Cemiplimab er et IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD1)-reseptoren. På denne måten blokkeres reseptorens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. Binding av PD1-reseptoren til disse ligandene resulterer i hemming av T-cellefunksjon. Gjennom blokkering av PD1-binding til PD-L1 og PD-L2 potenserer cemiplimab T-celleresponser inkludert antitumorresponser (1).
Tidligere godkjent indikasjon	Cemiplimab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling (1).
Mulig indikasjon	Monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (BCC) som tidligere er behandlet med <i>hedgehog</i> -signalveihemmer (6).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en åpen, ikke-randomisert fase 2-studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
(n=137) Pasienter over 18 år med invasivt BCC med sykdomsprogresjon på/intoleranse mot hedgehoginhibitor.	Arm 1, metastatisk BCC: Cemiplimab Arm 2, ikke-resektabelt lokalavansert BCC: Cemiplimab	Ingen	Primærutfallsmål: - ORR (overall response rate) Viktigste sekundære utfallsmål: - Progression free survival (PFS) - Overall survival (OS)	NCT03132636 , Fase 2	Pågår. Estimert avslutningsmåned og –år: Oktober 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Legemiddelet, men med en annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2018_099). - Andre legemidler som omfatter samme indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_043)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. Libtayo: EPAR - Product information (Norwegian), European Medicines Agency [oppdatert 07.08.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_no.pdf.
2. Hudkreft (non-melanom), Kreftlex [lest 15.10.2020]. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Hud>.
3. Basalcellekarsinom, Store medisinske leksikon [oppdatert 30.01.2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/basalcellekarsinom>.
4. Kirurgisk behandling ved hudkreft, Kreftlex [lest 18.10.2020]. Hentet fra: <https://kreftlex.no/Hudkreft/ProsedyreFolder/BEHANDLING/Operasjoner/New-ksProcedureChapter>.
5. Strålebehandling ved hudkreft, Kreftlex [lest 18.10.2020]. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Hudkreft/ProsedyreFolder/BEHANDLING/Stralebehandling/New-ksProcedureChapter>.
6. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 07-10 December 2020, European Medicines Agency [Oppdatert 07.12.2020]. Tilgjengelig fra: [Publication_Agenda CHMP 07-10 December 2020 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/publication_agenda_chmp_07-10-december-2020_en.pdf)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_007

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.).

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: Sissel L Espetvedt
E-post: Sissi.Leyell.Espetvedt@helsedir.no
Tlf.: 41220891

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 1.1.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, intravenøs

Saksnummer 017-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_008 Cemiplimab (Libtayo) til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (i $\geq 50\%$ av tumorcellene), uten avvik i EGFR, ALK eller ROS1, som har: - lokalavansert NSCLC og ikke er aktuelle for kirurgisk reseksjon eller definitiv kjemoradioterapi, eller har progrediert etter behandling med definitiv kjemoradioterapi, eller – metastatisk NSCLC.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Omfatter en indikasjonutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Cemiplimab er et IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD1)-reseptoren.
- Formulert som konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Vil medføre bruk av tilhørende diagnostikk av PD-L1-uttrykk.
- Det er identifisert en randomisert dobbeltblindet fase III-studie som er estimert avsluttet nov 2022.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):

Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for likeverdige alternativer eller forbedringer av dagens behandling til pasientgruppen. Bør prioriteres for metodevurdering hvis studieresultater viser likeverdig eller bedre respons ift tidligere godkjente behandlinger. Kunnskapsgrunnlag vil være tilstrekkelig så snart endelig publikasjon fra (NCT03088540) foreligger. Studien ble stoppet noe tidlig (på grunn av svært signifikant forbedring i total overlevelse i Cemiplimab armen) utfra den uavhengige dataovervåkingsskomiteens vurdering. Behandlingsalternativer i dag: Immunkjemoterapi Pembrolizumab alene eller trippel behandling i form av pemetrexed-karboplatin-pembrolizumab for adeno eller Carboplatin, Paclitaxel og Pembrolizumab for plateepitelkarsinomer som er standard terapi i dag.

Samlet vurdering / prioritering: Anbefaler metodevurdering når resultat fra overnevnte studie foreligger.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Dersom den pågående studien viser gode resultater vil det være klinisk behov for metoden. Det er lite data på bruken av cemiplimab ved NSCLC, men mye data på andre medikamenter i samme medikamentgruppe. Ang. kunnskapsgrunnlag vises det til studien som avsluttes i november 2022. For denne pasientgruppen er Pembrolizumab, Nivolumab og Atezolizumab tilgjengelig.

Samlet vurdering / prioritering:

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. Andre PD1/PDL1 hemmere har vesentlig rolle i behandling for aktuell sykdomsgruppe, i monoterapi eller kombinasjon med kjemoterapi. Lovende resultat (responsrater/overlevelse), toleranse og effekt på HRQoL. Ang kunnskapsgrunnlag: FDA og EMA vurderer metoden Q1 2021. Studien er ikke publisert (data presentert ESMO 2020 uten at mOS er nådd), og det foreligger ikke sammenlikning med etablert standardbehandling. Pembrolizumab monoterapi vurderes i dag ved høyt PDL1 uttrykk ved NSCLC, og gir gevinst av samme størrelsesorden kontra kjemoterapi på sykdomskontroll uten at det er gjort en formell sammenlikning. Det er ikke holdepunkter for ulik toleranse. Behandlingsalternativer i dag: Sjekkpunkthemmer i monoterapi vurderes hos pasienter med høyt PDL1-uttrykk (>50-75%), alt. i kombinasjon med kjemoterapi.

Andre forhold: Kan danne bakgrunn for priskonkurranse. Lovende behandlingsalternativ, antagelig sammenliknbart med annen monoterapi som er på markedet.

Samlet vurdering / prioritering: Forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (10.11.2020). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Indikasjonsutvidelse. Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.1.2018.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Cemiplimab (Libtayo) som monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (i $\geq 50\%$ av tumorcellene), uten avvik i EGFR, ALK eller ROS1, som har:

- lokalavansert NSCLC og ikke er aktuelle for kirurgisk reseksjon eller definitiv kjemoradioterapi, eller har progrediert etter behandling med definitiv kjemoradioterapi, eller
- metastatisk NSCLC

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det europeiske legemiddelbyrået (EMA) (1)(8).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC33
(Monoclonal antibodies)

Virkestoffnavn: Cemiplimab

Handelsnavn: Libtayo

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Regeneron Ireland (2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer;
Lungekreft;

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet

Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles hovedsakelig inn i to grupper; småcellet lungekreft (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). NSCLC er den hyppigste formen, og utgjør 85 % av tilfellene. NSCLC deles videre inn i plateepitelkarsinom, adenokarsinom og storcellet karsinom (3). Røyking er den dominerende risikofaktoren for utvikling av lungekreft, og i Norden regner en med at røyking forklarer 80-90 % av lungekrefttilfellene (7).

Pasienter med NSCLC testes for PD-L1-uttrykk, og alle pasienter utenom plateepitelkarsinomgruppen testes for EGFR-, ALK- eller ROS1-mutasjoner (4).

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen i Norge hos både kvinner og menn, og er i tillegg kreftformen som tar flest liv. I 2018 var det 3 351 nye tilfeller av lungekreft på landsbasis, med en lik kjønnsfordeling (3).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft (4). For NSCLC i stadium I-III kan kirurgi eller strålebehandling være kurativ (som vil si at behandlingen medfører at sykdommen helbredes). Denne behandlingen kan også kombineres med kjemoterapi eller immunterapi.

De fleste pasientene med NSCLC blir imidlertid diagnostisert i et sykdomsstadium der det ikke er mulig med kurativ behandling, enten på grunn av at kreftutviklingen er i stadium IV, eller på et tidligere stadium med andre faktorer som gir dårlig prognose. Behandlingsalternativer er strålebehandling og/eller medikamentell behandling. Hos pasienter med ikke-plateepitelkarsinom uten EGFR-, ROS1- eller ALK-mutasjoner anbefales kombinasjonsbehandling med immunterapi (pembrolizumab) og kjemoterapi som førstelinjebehandling, eventuelt immunterapi alene. Hos pasienter med plateepitelkarsinom med PD-L1-uttrykk på minst 50 % er gjeldende anbefaling monoterapi med pembrolizumab. Hvis PD-L1-uttrykket er på under 50 % anbefales kjemoterapi; karboplatin og vinorelbin (4).

Virkningsmekanisme	Cemiplimab er et IgG4 monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød-1 (PD1)-reseptoren. På denne måten blokkeres reseptorens interaksjon med ligandene PD-L1 og PD-L2. Binding av PD1-reseptoren til disse ligandene resulterer i hemming av T-cellefunksjon. Gjennom blokkering av PD1-binding til PD-L1 og PD-L2 potenserer cemiplimab T-celleresponser inkludert antitumorresponser (2)
Tidligere godkjent indikasjon	Cemiplimab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk eller lokalavansert kutant plateepitelkarsinom som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling (2)
Mulig indikasjon	Monoterapi til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (≥ 50 % av tumorcellene), uten avvik i EGFR, ALK eller ROS1, som har: - lokalavansert NSCLC og ikke er aktuelle for kirurgisk reseksjon eller definitivt kjemoradioterapi, eller har progrediert etter behandling med definitivt kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC(1)(8).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)* Kommentar fra FHI: (*Vil medføre bruk av companion diagnostics, men ikke ny diagnostisk metode (PD-L1-uttrykk)).

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert dobbeltblindet klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
(n = 712), voksne pasienter med NSCLC stadium 3B eller 3C sin ikke er aktuelle for kjemoradiasjonsbehandling, eller pasienter med NSCLC stadium 4 som ikke har mottatt systemisk behandling.	Cemiplimab	SoC kjemoterapi. Alternativer inkluderer pemextred, paclitaxel eller gemcitabine sammen med cisplatin eller carboplatin.	OS, PFS	NCT03088540 , fase 3	Estimert avslutningsmåned og –år: november 2022.

Forkortelser: NSCLC: Non small cell lung cancer (ikke-småcellet lungekreft); OS: Overall survival (totaloverlevelse); PFS: Progression free survival (progresjonsfri overlevelse); SoC: Standard of care (dagens standardbehandling)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Legemiddelet, men med en annen indikasjon er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2018 099) - Andre legemidler som omfatter liknende indikasjoner er foreslått til nasjonal metodevurdering (se NyeMetoder ID2020 006, ID2018 022).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5).
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1, 6).

4. Referanser

1. Cemiplimab [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 03. oktober 2020; lest 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/cemiplimab/>
2. Libtayo: EPAR - Product information (Norwegian), European Medicines Agency [oppdatert 07.08.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/libtayo-epar-product-information_no.pdf.
3. Lungekreft, Kreftlex [lest 16.10.2020]. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Lunge>.
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2955. [oppdatert 28.09.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram>.
5. Cemiplimab for untreated PD-L1-positive advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (ID3839) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10725). [oppdatert; lest 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10725>
6. Cemiplimab as a monotherapy for advanced or metastatic non-small-cell lung cancer whose tumours express PD-L1 – first line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20480. [Oppdatert juli 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/cemiplimab-as-a-monotherapy-for-advanced-or-metastatic-non-small-cell-lung-cancer-whose-tumours-express-pd-l1-first-line/>.
7. Store medisinske leksikon. Lungekreft [oppdatert februar 2020] Tilgjengelig fra <https://sml.snl.no/lungekreft>
8. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 07-10 December 2020, European Medicines Agency [Oppdatert 07.12.2020]. Tilgjengelig fra: [Publication_Agenda_CHMP_07-10_December_2020 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_008 Cemiplimab (Libtayo) til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 ($i \geq 50$ % av tumorcellene), uten avvik i EGFR, ALK eller ROS1, som har: - lokalavansert NSCLC og ikke er aktuelle for kirurgisk reseksjon eller definitiv kjemoradioterapi, eller har progrediert etter behandling med definitiv kjemoradioterapi, eller - metastatisk NSCLC	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)	Ingen
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, , det er behov likeverdig alternativer eller forbedringer av dagens behandlingen til denne pasient gruppen.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja hvis studieresultater viser likeverdig eller bedre respons ift tidligere godkjente behandlingen til denne pasientgruppen.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Så snart endelig publikasjon fra (NCT03088540) foreligger. Studien ble stoppet noe tidlig (på grunn av svært signifikant forbedring i total overlevelse i Cemiplimab armen) utfra den uavhengige dataovervåkingskomiteen's vurdering
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Immunkjemoterapi Pembrolizumab alene eller trippel behandling i form av pemetrexed-karboplatin-pembrolizumab for adeno eller CarbopLatin, Paclitaxel og Pembrolizumab for plateepitelkarsim som er standard terapi i dag.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tesfaye Madebo	Overlege	Lungeseksjon, SUS

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Anbefaler metodevurdering når resultat fra overnevnte studie foreligger.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_008 Cemiplimab (Libtayo) til førstelinjebehandling av voksne med ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), som uttrykker PD-L1 (i ≥ 50 % av tumorcellene), uten avvik i EGFR, ALK eller ROS1, som har: - lokalavansert NSCLC og ikke er akt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	PD1 / PDL1 hemmere er i standard bruk innen lungekreftonkologi og jeg har god kjennskap til bruken. Cemiplimab er ikke i bruk innen lungekreft og jeg har ikke kjennskap til dette medikamentet spesielt.
Er det klinisk behov for metoden?	Dersom den pågående studien viser gode resultater vil det være behov for dette.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Så vidt jeg kan se er det lite data akkurat nå, på bruken av cemiplimab ved NSCLC, men mye data på andre medikamenter i samme medikamentgruppe (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab, durvalumab+++).
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det er lite data akkurat nå på dette medikamentet innen lungekreft
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Den pågående studien avsluttes i november 2022.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Disse er tilgjengelige i denne pasientgruppen: Pembrolizumab Nivolumab Atezolizumab
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Åslaug Helland	Overlege	OUS

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

ID2021_008 Cemiplimab (Libtayo) ved NSCLC	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjennskap til/erfaring med sjekkpunkthemming ved NSCLC og SCLC fra klinikk og forskning
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Andre PD1/PDL1 hemmere har vesentlig rolle i behandling for aktuell sykdomsgruppe, i monoterapi eller kombinasjon med kjemoterapi
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Lovende resultat (responsrater/overlevelse), toleranse og effekt på HRQoL
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	FDA og EMA vurderer metoden Q1 2021. Studien er ikke publisert (data presentert ESMO 2020 uten at mOS er nådd), og det foreligger ikke sammenlikning med etablert standardbehandling. Pembrolizumab monoterapi vurderes i dag ved høyt PDL1 uttrykk ved NSCLC, og gir gevinst av samme størrelsesorden kontra kjemoterapi på sykdomskontroll uten at det er gjort en formell sammenlikning. Det er ikke holdepunkter for ulik toleranse. FDA og EMA vurderer metoden Q1 2021
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Sjekkpunkthemmer i monoterapi vurderes hos pasienter med høyt PDL1-uttrykk (>50-75%), alt. i kombinasjon med kjemoterapi
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Kan danne bakgrunn for priskonkurranse
Generell tilbakemelding fra kliniker	Lovende behandlingsalternativ, antagelig sammenliknbart med annen monoterapi som er på markedet.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Tarje Halvorsen	Overlege	St Olavs Hospital

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Forenklet vurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_008

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 med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (10.11.2020)

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: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 98822164

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 1.1.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 018-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_009_Isatuximab (Sarclisa) som kombinasjonsbehandling med karfilzomib og deksametason til pasienter med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Monoklonalt antistoff som bindes til CD38-reseptoren på myelomatoseceller.
- Foreligger dokumentasjon i form av minst en klinisk studie. Estimert ferdig i februar 2023.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering (CUA).

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Innspill om at har en studie med isatuximab som er ganske lik daratumumab (Darzalex) som vi kjenner godt. Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering. Dette er et preparat som sannsynligvis er like nyttig som daratumumab. Dara har nå subkutan formulering som er veldig besparende på komplikasjoner, arbeid og stoltid på poliklinikken. Dara blir derfor vanskelig å slå.

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert 27.05.2020. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.12.2020.

Indikasjonsutvidelse, orphan, intravenøs.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst én tidligere behandling.

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (11). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC38

Virkestoffnavn: Isatuksimab

Handelsnavn: Sarclisa

Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Sanofi
(1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Blod-
beinmargs- og lymfekreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☒ Hurtig metodevurdering (CUA)
☐ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☒ Kostnadseffektivitet
Kommentar:
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Myelomatose (benmargskreft) kjennetegnes ved ukontrollert (ondartet) vekst av plasmaceller (hvite blodceller) i benmargen. Når plasmacellene blir ondartede kalles de myelomceller. Karakteristisk for benmargskreft er opphoping av myelomceller i benmargen, som kan fortrenge produksjonen av andre normale blodceller og viktige antistoffer. Utviklingen av kreft i benmargen er ofte snikende og gir få symptomer i begynnelsen. Symptomer beror på hvor i benmargen myelomcellene er lokalisert og hvor langt sykdommen har utviklet seg, og med dette er det variasjon i symptombildet fra pasient til pasient. Symptomer kan være vedvarende uforklarlige rygg- eller andre skjelettsmerter, benbrudd, nedsatt nyrefunksjon, blodmangel (anemi), gjentatte eller vedvarende infeksjoner, samt tretthet, slapphet og svakhet i muskler (3,5).

Benmargskreft rammer først og fremst eldre, og kan ha svært ulikt forløp fra person til person. I 2018 ble det diagnostisert 455 nye tilfeller av myelomatose i Norge, hvorav 272 tilfeller var menn og 183 tilfeller var kvinner. Omtrent 15 % av pasientene er under 60 år og ca. 25 % er mellom 60 – 65 år. Færre enn 2 % er under 40 år ved diagnosetidspunkt (3,4).

Dagens behandling

Myelomatose er en sykdom man sjelden blir frisk av. Hensikten med behandlingen er derfor å bedre livskvaliteten og å forlenge overlevelse. Behandlingsregimet vil variere ut i fra pasientens alder og sykdomsutvikling av benmargskreften, samt tilpasses den enkelte pasient ut fra toleranse, komorbiditet (samtidige lidelser) og allmenntilstand. De fleste pasientene har gjentatte tilbakefall, som kan gjøre det utfordrende å finne egnet behandling over tid (3,5,7). Det foreligger et pakkeforløp for myelomatose som har som mål å bidra til rask utredning og oppstart av behandling, og unngå unødvendig ventetid (oppdatert februar 2017) (6).

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av ulike blodkreftsykdommer (oppdatert 2020). I Norge er førstevalg for pasienter yngre enn 70 år høydosert cellegiftbehandling med støtte av egne stamceller (HMAS). Hos pasienter eldre enn 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 alkyliserende medikamenter (melfalan, cyklofosamid, bendamustin), immunmodulerende midler (IMiDer; talidomid, lenalidomid, pomalidomid), kortikosteroider (deksametason), proteasomhemmere (Pler; bortezomib, karfilzomib, iksazomib), antistoffer (daratumumab, elotuzumab) og HDAC-hemmere (panobinostat). Det finnes flere dokumenterte kombinasjoner. Trippelkombinasjoner av ovennevnte grupper foretrekkes fremfor dubletter (3, 7). I utvalgte tilfeller kan det være aktuelt å behandle yngre pasienter med allogene stamcelletransplantasjon. Det er derimot ikke konsistent dokumentasjon for nytte av allogene stamcelletransplantasjon (3,7).

Virkningsmekanisme	Isatuksimab (Sarclisa) tilhører en gruppe legemidler som heter monoklonale antistoffer. Monoklonale antistoffer er proteiner som er laget for å gjenkjenne og feste seg til et bestemt mål. For isatuksimab (Sarclisa) er dette målet en reseptor som heter CD38 som finnes på myelomatose-celler. Ved å feste seg til myelomatose-celler kan dette legemidlet hjelpe immunforsvaret (kroppens naturlige forsvar) med å identifisere og ødelegge dem (økt celledød), og dermed forsinke utviklingen av sykdommen (2).
Tidligere godkjent indikasjon	Isatuksimab (Sarclisa) er indisert i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer (PI), og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling (2).
Mulig indikasjon	Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med karfilzomib og deksametason til behandling av pasienter med myelomatose som har fått minst en tidligere behandling (1, 11).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI: Ikke aktuelt.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie; Randomized, Open Label, Multicenter Study

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Patients (>18 y) with multiple myeloma previously treated with prior 1 to 3 lines and with measurable serum M-protein (≥ 0.5 g/dL) and/or urine M-protein (≥ 200 mg/24 hours). (N=302) Active, not recruiting.	Experimental drugs: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethasone	Active Comparator: Carfilzomib + Dexamethasone	Primary endpoint: Progression Free Survival (PFS) Secondary endpoints: Overall Response Rate (ORR), rate of very good partial response (VGPR) or better and complete response (CR) rate and Overall Survival (OS)	NCT03275285 EFC15246 2017-001940-37 (EudraCT Number) Phase 3	Estimated Primary Completion Date (final data collection date for primary outcome measure): November 2020 Estimated Study Completion Date: February 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metode for liknende indikasjon (men annen legemiddelkombinasjon) er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2018_075 Carfilzomib, Pomalidomide og Dexamethasone - kombinasjonsterapi til behandling av myelomatose pasienter <70 år som har fått en eller flere tidligere behandlinger). Metode for samme virkestoff (men annen kombinasjon og indikasjon) er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder ID2019_137 Isatuximab - kombinasjonsbehandling med dexamethason og pomalidomid til myelomatose i 3. linje). Andre behandlingsmetoder som omfatter myelomatose og karfilzomib, hvor beslutning foreligger, er tilgjengelig fra NyeMetoder ID2016_039 Carfilzomib (Kyprolis) og deksametason og ID2015_005 Carfilzomib (Kyprolis).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	Det foreligger minst to relevante internasjonale metodevarsler (1, 8). Det foreligger minst ett relevant nasjonalt metodevarsel (9) og ett relevant forslag om nasjonal metodevurdering (10).

4. Referanser

- (1) Isatuximab. Specialist Pharmacy Service (SPS), NHS. [Oppdatert 03. oktober 2020, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/isatuximab/>
- (2) Sarclisa (isatuximab) preparatomtale (SPC), Statens Legemiddelverk. [Hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_no.pdf
- (3) Benmargskreft (myelomatose). Kreftlex. [Hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://kreftlex.no/Myelomatose>
- (4) Cancer in Norway 2018. Hentet fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>
- (5) Benmargskreft (myelomatose). Helse Norge. [Oppdatert 24. august 2020, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose/#behandling>
- (6) Myelomatose. Pakkeforløp. Helsedirektoratet. [Oppdatert 28. februar 2017, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/myelomatose>
- (7) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Nasjonal faglig retningslinje. Helsedirektoratet. [Oppdatert mai 2020, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram>
- (8) [Isatuximab in addition to carfilzomib and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma](#) NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing. NIHRIO ID 23794.
- (9) Isatuximab i kombinasjon med dexamethason og pomalidomid til behandling av myelomatose i 3.linje. Metodevarsel. Statens Legemiddelverk. [Oppdatert 15.11.2019, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_137_Isatuximab%20ved%20myelomatose%20i%203.linje%20\(Metodevarsel\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2019_137_Isatuximab%20ved%20myelomatose%20i%203.linje%20(Metodevarsel).pdf)
- (10) MYELOMATOSE: Kombinasjonbehandling Carfilzomib + Pomalidomide + Dexamethasone. Forslag om nasjonal metodevurdering. NyeMetoder. [V4.0 11.12.2017, hentet 07. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: [https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_075_Carfilzomib,%20Pomalidomide%20og%20Dexamethasone%20\(forslag\).pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2018_075_Carfilzomib,%20Pomalidomide%20og%20Dexamethasone%20(forslag).pdf)
- (11) Committee for medicinal products for human use (CHMP) – agenda for the meeting on 7-10 December 2020, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 07-10 December 2020 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_009 Isatuximab + carfilzomib + Dex	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi har en studie med isatuximab som er ganske lik daratumumab (Darzalex) som vi kjenner godt
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har en studie med isatuximab som er ganske lik daratumumab (Darzalex) som vi kjenner godt
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Sannsynligvis ikke - Det er vel ikke ferdige publiserte studier
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Daratumumab (darzalex)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen? + Generell tilbakemelding fra kliniker	Dette er et preparat som sannsynligvis er like nyttig som daratumumab. Dara har nå subkutan formulering som er veldig besparende på komplikasjoner, arbeid og stoltid på poliklinikken. Dara blir derfor vanskelig å slå.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-hansen	Avdsjef prof dr med	Blodsykd St Olavs

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Hurtig metodevurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_009

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.).

Nasjonalt handlingsprogram for maligne blodsykdommer, sist oppdatert 27.05.2020

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: bente.bryhn@helsedir.no
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 1.12.20 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, orphan, intravenøs

Saksnummer 019-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_010_Zanubrutinib til behandling av Waldenstrøms makroglobulinemi (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA. FDA har godkjent zanubrutinib ved mantelcellelymfom.
- Tilkjent orphan drug designation.
- Brutons tyrosin kinasehemmer (BTK). BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og proliferasjon.
- Foreligger minst en randomisert, aktivt kontrollert, åpen fase III klinisk studie. Studien skal fullføres i juni 2021.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill: Kjent fra møtepresentasjoner og vi har en studie gående i avdelingen på KLL. Et svært viktig behov for metoden. Metoden bør prioriteres for nasjonal metodevurdering også fordi man ikke har kommet i mål med metodevurdering for ibrutinib.

Samlet vurdering/prioritering: Forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker ingen nasjonale faglige retningslinjer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.12.2020. Nytt virkestoff, orphan, peroral.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Zanubrutinib til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM)			
1.1 Oppsummering			
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) (1). US Food and Drug Administration (FDA) har godkjent Zanubrutinib for behandling av mantelcellelymfom (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation i EU (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01EL03 (implementeres 2021) Virkestoffnavn: Zanubrutinib Handelsnavn: NA Legemiddelform: Kapsler MT-søker/innehaver: BeiGene Irland Limited (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Blod-beinmargs- og lymfekreft
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Waldenströms makroglobulinemi er en sjelden, kronisk lymfoproliferativ sykdom der B-lymfocytene produserer store mengder protein i form av immunglobulin M (IgM). Sykdommen utvikler seg langsomt og mange pasienter er symptomfrie og trenger ikke behandling initielt. Indikasjon for behandling vil være klinisk anemi eller annen benmargsvikt, hyperviskositet (eventuelt med retinopati) eller klinisk blødningstendens (4). Median alder ved sykdomsdebut er 71 år. Medianoverlevelse er 10 år. Blant de som ikke responderer på behandling er median overlevelse 2 år. Sykdommen er sjelden, med færre enn ett nytt tilfelle per 100 000 per år, med vel dobbelt så mange tilfeller hos menn som hos kvinner. 90-95% av pasientene har mutasjon i MYD88 (5). Den kliniske studien tar sikte på å fastslå om behandlingsrespons er knyttet til mutasjon (7).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (4):

1.linje: R-Benda (Rituximab+bendamustin) eller BDR (Bortezomib+deksametason+rituximab)

2.linje: Det førstelinjeregimet pasienten ikke har fått tidligere eller

FC (Fludarabin+cyklofosfamid) eller FCR (FC+rituximab) eller RCD (Rituximab+cyklofosfamid+deksametason) eller Ibrutinib

Residivbehandling:

Alternativ 1: Ved god respons på førstelinjebehandlingen gjentas denne

Alternativ 2: 2.linje kjemoimmunoterapi

Alternativ 3: Ibrutinib

Ibrutinib er en Brutons tyrosin kinasehemmer og er komparator i den identifiserte fase 3 studien med zanubrutinib.

Virkningsmekanisme	Brutons tyrosin kinasehemmer (BTK). BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og proliferasjon (6).
Tidligere godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM) (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, aktivt kontrollert, åpen fase III klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med bekreftet WM Kohort 1: med MYD88-mutasjon (n=199) Kohort 2: pasienter med MYD88-wild type (n=22)	Zanubrutinib 160mg to ganger daglig peroralt.	Ibrutinib 420mg daglig peroralt.	Andel pasienter med fullstendig respons (CR) Andel pasienter med Very good partial response (VGPR)	NCT03053440 ASPEN-studien (Fase III)	Studien fullføres juni 21 (7).

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert for zanubrutinib. En metodevurdering om indikasjon, men med annet virkestoff, Ibrutinib (komparator) ved Waldenströms makroglobulinemi pågår, (for status se Nye metoder ID 2019_016)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Metoden er under vurdering av NICE: Zanubrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia (ID1427) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10705). [oppdatert 27. oktober 2020; lest 03.11.20]. Tilgjengelig fra: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10705/documents (8)
Metodevarsel	To relevante internasjonale metodevarsel er identifisert: Zanubrutinib [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 29.07.20; lest 04.11.20]. Tilgjengelig fra https://www.sps.nhs.uk/medicines/zanubrutinib/ (1) Zanubrutinib for Waldenström's Macroglobulinemia . Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 13636. (10)

4. Referanser

1. Zanubrutinib. Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 03.11.2020 fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/zanubrutinib/>
2. Brukinsa. U.S. Food and Drug administration, approved drugs. Hentet 03.11.2020 fra: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varApplNo=213217>
3. Public summary of opinion on orphan drug status. EMA. Hentet 03.11.2020 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/19/2167-public-summary-opinion-orphan-designation-zanubrutinib-treatment-lymphoplasmatic-lymphoma_en.pdf
4. Waldenströms makroglobulinemi. I Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer. Helsedirektoratet 2020. Hentet 03.11.20 fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer/lymfoproliferative-sykdommer/waldenstr%C3%B6ms-makroglobulinemi>
5. Waldenströms makroglobulinemi. Norsk Helseinformatikk. Hentet 04.11.2020 fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/lymfekreft/waldenstr%C3%B6ms-makroglobulinemi/?hp=true>
6. Tam CS et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood 2019; 134(11): 851-859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6742923/>
7. Tam CS et al. A randomized phase 3 trial of zanubrutinib vs ibrutinib in symptomatic Waldenström macroglobulinemia: the ASPEN study. Blood 2020; 136(28): 2038-2050. <https://ashpublications.org/blood/article/136/18/2038/461625/A-randomized-phase-3-trial-of-zanubrutinib-vs>
8. Zanubrutinib for treating Waldenström's macroglobulinaemia (ID1427) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10705). [oppdatert 27. oktober 2020; lest 28. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10705/documents>
9. Zanubrutinib for Waldenstrom's Macroglobulinemia. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2018. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 13636. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2018/02/13636-Zanubrutinib-for-Waldenstr%C3%B6ms-macroglobulinaemia-V1.0-NONCONF.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_010: Zanubrutinib til behandling av Waldenströms makroglobulinemi (WM)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kjent fra møtepresentasjoner og vi har en studie gående i avdelingen på KLL
Er det klinisk behov for metoden?	Svært viktig
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen med Zanubrutinib, men vi <i>har blitt imponert</i> over ibrutinib som har samme virkningsmekanisme hos pasienter med Waldenstrøm.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, også fordi man ikke har kommet i mål med metodevurdering for ibrutinib.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Kan virke noe prematurt
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ibrutinib. Vi har brukt det flere ganger ved WM etter tillatelse fra fagdirektør. IBR bør godkjennes for alminnelig bruk i 2.-3. linje WM-pasienter er skjøre og gamle og vi bruker ikke fulle doser av IBR på dem. Kjemoterapi er ingen bra løsning for eldre Waldenstrøm-pasienter og de burde få anledning til å få IBR eller Zanu.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Priskonkurranse? Zanu er litt mindre toksisk enn IBR
Generell tilbakemelding fra kliniker	Viktig sak, også for å få en avgjørelse vedr IBR

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Henrik Hjorth-Hansen	Avd sjef	Blodsykdommer St Olavs

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Forenklet vurdering støttes.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_010

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 1.12.20 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, orphan, peroral

Saksnummer 020-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_011_Tegafur, gimeracil og oteracil (Teysono) til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektalkreft når det ikke er mulig å starte eller fortsette behandling med en annen fluoropyrimidin (Metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse.
- Metoden har ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Oralt fluoropyrimidinlegemiddel mot kreft.
- Foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en RCT samt at en pågår og er estimert avsluttet november 2022.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (innspillene vedlagt):
Helse Vest RHF:

Faglig innspill: Innspill om at er klinisk behov for metoden og at den bør prioriteres for metodevurdering. Har erfaring fra Nordic 9 study og FLUHeart study. Godt alternativ til 5-FU, min erfaring er at pas. tåler S1 bra.

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker nasjonalt handlingsprogram for tykktarmskreft og endetarmskreft, sist oppdatert i 2019. Det kommer en ny utgave nå i løpet av kort tid. Ser behov for en forenklet metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret hos RHF-ene siden 01.05.2017. Ny indikasjon, gis peroralt.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å starte eller fortsette behandling med en annen fluoropyrimidin

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L01BC53
Virkestoffnavn:
Tegafur/gimeracil/oteracil
Handelsnavn:
Teysono
Legemiddelform:
Kapsel, hard
MT-søker/innehaver:
Nordic Group B.V. (2)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger
☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering
Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet
Kommentar:

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kolorektal kreft er en samlebetegnelse på kreft i tykk- og endetarm og er en av de vanligste kreftformer i Norge og på verdensbasis. Det ble registrert ca. 4 300 nye tilfeller av kreft i tykk- og endetarm i Norge i 2019, og det er dermed den nest hyppigste kreftdiagnosen blant menn (etter prostatakreft) og kvinner (etter brystkreft) (3). Antall tilfeller av tykktarmskreft har vært økende de siste årene. Sykdommen inntreffer sjeldent før 40-50 årsalderen. Rundt 85 % av tilfellene oppstår etter 60-års alder. Prognosen er avhengig av vekstmønster og spredning, og 5-års overlevelse ved fjernspredning er om lag 15-25 %. Det er usikkert hvor mange pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm oppdatert i 2019 (4). Medikamentell behandling av ikke-operabel sykdom har som mål forlenget levetid, symptomlindring og opprettholdelse av livskvalitet. Det anbefales at svar på RAS/BRAF-status og MSI-status foreligger før valg av behandling. Kjemoterapi anses som den viktigste komponenten av behandlingen.

5-fluorouracil (5-FU)/kalsiumfolinat (FLv) kombinert med oksaliplatin eller irinotekan er førstelinjes behandlingalternativ hos de fleste pasienter. I Norge brukes som oftest de enkelt administrerbare bolusregimene FLOX eller FLIRI. 5-FU kan erstattes av peroral kapecitabin i kombinasjon med oksaliplatin (CAPOX), som er likestilt med FOLFOX. Monoterapi med 5-FU/kalsiumfolinat eller kapecitabin gis oftest til biologisk eldre pasienter og pasienter som ikke vil forventes å tåle en mer toksisk kombinasjonsbehandling. Bevacizumab eller EGFR-hemmer kan også være aktuelt.

Generelt anbefales det at man ved progresjon på irinotekanholdig kombinasjonsbehandling kan skifte til oksaliplatinholdig kombinasjonsbehandling, og vice versa, i annen linje. Det anbefales ikke å fortsette med bevacizumab eller EGFR-hemmer ved progresjon. Ved progresjon på monoterapi med 5-FU/kapecitabin kan kombinasjonsbehandling vurderes i annen linje.

Virkningsmekanisme	Teysuno er et oralt fluoropyrimidinlegemiddel mot kreft. Det er en fastsatt dosekombinasjon av 3 virkestoffer, tegafur, som etter absorpsjon omdannes til antikreftmidlet 5-FU, gimeracil, en dihydropyrimidin dehydrogenase (DPD)-hemmer for å forhindre degradering av 5-FU i kroppen, og oteracil, en orotat fosforibosyltransferase (OPRT)-hemmer som hemmer aktiviteten av 5-FU i normal gastrointestinal slimhinne (5).
Tidligere godkjent indikasjon	Teysuno er fra tidligere godkjent til behandling av voksne med avansert magekreft i kombinasjon med cisplatin (5).
Mulig indikasjon	Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av Teysuno i behandling av voksne med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å starte eller fortsette behandling med en annen fluoropyrimidin (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [åpen, randomisert, kontrollert fase III studie (RCT)].

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med metastatisk kolorektal kreft (N = 161)	Teysuno 30 mg/m ² oralt 2 ganger daglig på dag 1-14 med eller uten bevacizumab 7,5 mg/kg intravenøst på dag 1	Kaprecitabin 1 250 mg/m ² for pasienter < 70 år, og 1 000 mg/m ² for pasienter ≥ 70 år, oralt 2 ganger daglig på dag 1-14 med eller uten bevacizumab 7,5 mg/kg intravenøst på dag 1	Insidens av HFS* i førstelinjebehandling ¹ , progresjonsfri overlevelse ² og totaloverlevelse ²	NCT01918852 , SALTO (fase III studie)	Avsluttet, publikasjon foreligger
Pasienter 18-75 år med metastatisk kolorektal kreft (Estimert N = 224)	Teysuno 40 mg (BSA [†] < 1,25 m ²), 50 mg (BSA > 1,25 til < 1,50 m ²) eller 60 mg (BSA > 1,50 m ²) oralt på dag 1-14 hver 3-ukers syklus	Bevacizumab 7,5 mg/kg intravenøst over 30-90 minutter på dag 1 hver 3-ukers syklus	Progresjonsfri overlevelse ¹ og totaloverlevelse ²	NCT03708536 (fase III studie)	Estimert november 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Andre behandlingsmetoder som omfatter behandling av metastatisk kolorektal kreft er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2017_022) og ID2020_078)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6)

* HFS = Hand-foot syndrome (hånd-fot syndrom), † BSA = Body surface area (kroppsoverflateareal)

¹ Primært utfallsmål

² Sekundært utfallsmål

4. Referanser

- (1) Agenda – CHMP agenda for the meeting on 09-12 November 2020, European Medicines Agency [oppdatert 9. november 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
- (2) Teysuno: EPAR, European Medicines Agency [oppdatert 30. juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/teysuno>
- (3) Cancer Registry of Norway. [Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway](#). Oslo: Cancer Registry of Norway, 2020.
- (4) Helsedirektoratet. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm](#). Oslo: Helsedirektoratet, september 2019.
- (5) Teysuno: Preparatomtale, Statens legemiddelverk [oppdatert 30. juli 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/teysuno-epar-product-information_no.pdf
- (6) Tegafur + Gimeracil + Oteracil [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 29. juli 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tegafur-gimeracil-oteracil/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

<i>Metode ID2021_011: Tegafur/gimeracil/oteracil (Teysono) til behandling av voksne pasienter med metastatisk kolorektal kreft når det ikke er mulig å starte eller fortsette behandling med en annen fluoropyrimidin</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Erfaring fra Nordic 9 study og FLUHeart study
Er det klinisk behov for metoden?	ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Godt alternativ til 5-FU, min erfaring er at pas. tåler S1 bra
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	ja
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Finnes ikke andre nye met.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Katrin Hämmerling Inger Marie Løes	Overlege overlege	HUS/kreftavdelingen HUS/kreftavdelingen

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Nasjonal metodevurdering anbefales.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_011

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.).

Nasjonalt handlingsprogram for tykktarmskreft og endetarmskreft, sist oppdatert i 2019. Det kommer en ny utgave nå i løpet av kort tid.

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☒

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

Metoden er godkjent til annen indikasjon allerede. Foreslår forenklet metodevurdering.

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

Navn: Bente Bryhn
E-post: bente.bryhn@helsedir.no
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, gis peroralt

Saksnummer 021-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_012 Setmelanotide til behandling av fedme og appetittregulering assosiert med forstyrrelser i leptin-melanokortin signalveien (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning.
- Overvekt og fedme forårsakes i de fleste tilfeller av en kombinasjon av gener og disponerende miljøfaktorer. Monogene fedmevarianter, dvs. enkeltgen-defekter hvor fedme er en spesifikk karakteristikk, er svært sjeldne. Mutasjoner i enkelt-gener (MC4R, LEPR, POMC, PCSK1), som er viktige for appetittreguleringen i hypothalamus, deltar i en rekke av reaksjoner som kalles leptin og melankortin-aksene.
- Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, antagelig få.
- Det foreligger ingen gode behandlingsmuligheter for monogene fedmevarianter per i dag.
- Identifisert to kliniske studier hvor resultater foreligger.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

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: Det er klinisk behov hos noen få pasienter og bør prioriteres for metodevurdering. Finnes ingen andre etablerte alternativer.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret blir plassert hos RHF-ene fra 01.03.2021.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Setmelanotide til behandling av fedme og kontroll av sult assosiert med forstyrrelser i leptin-melanokortin signalveien.			
1.1 Oppsummering			
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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1,2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: Ikke tildelt Virkestoffnavn: Setmelanotide Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Rhythm (2,8).	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Endokrine sykdommer; Mage- og tarmsykdommer.
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Utvikling av overvekt og fedme forårsakes i de fleste tilfeller (90-95 %) av en kombinasjon av gener og disponerende miljøfaktorer. Monogene fedmevarianter, dvs. enkeltgen-defekter hvor fedme er en spesifikk karakteristikk, er svært sjeldne (3). Det er identifisert flere enkeltgen-mutasjoner hvor fedme er det spesifikke trekket for tilstanden. Dette inkluderer mutasjoner i melanokortin-4-reseptor (MC4R), leptin, leptinreseptor (LEPR), pro-opiomelanokortin (POMC) og prohormonkøvertase 1 (PCSK1). Disse genene er viktig for appetittreguleringen i hypothalamus, og deltar i en rekke av reaksjoner som kalles leptin eller melanokortin-aksene (4). Normal fødselsvekt, men en økt appetitt og matsøkende atferd allerede i de første levemånedene er felles for pasienter med mutasjon i ett av disse genene. Dette kan resultere i alvorlig fedme som begynner i tidlig alder. Siden affiserte pasienter ofte har en mer ekstrem overvekt enn pasienter med multifaktoriell fedme, er risikoen større for fedmeassosiert sykdom (5).

Mutasjoner i MC4R forekommer hyppigst av de monogene fedmevariantene, med en rapportert prevalens i Norge i et utvalg av barn og voksne med fedme, på henholdsvis 1,6 % og 0,8 % (3,4). Det finnes ingen gode data på forekomst av de monogene fedmevariantene med mutasjon i LEPR, POMC og PCSK1. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men antageligvis svært få.

Dagens behandling

Følgende legemidler er godkjent med fedme-relaterte indikasjoner i Norge: Xenical (orlistat), Mysimba (naltreksjon/bupropion) og Saxenda (liraglutid). Måltrettet behandling av monogene fedmevarianter, dvs. legemidler som virker på leptin eller melanokortin-aksene er derimot begrenset, og det foreligger ingen gode behandlingsmuligheter for disse pasientene i dag.

I «Nasjonale faglige retningslinjer for primærhelsetjenesten: Forebygging og behandling av overvekt og fedme hos barn og unge» (sist oppdatert 2010) påpekes det at monogene fedmevarianter er tilstander som diagnostiseres og følges opp hovedsakelig i spesialisthelsetjenesten. Overordnede tilnærminger av de konvensjonelle anbefalingene for vektreduksjon har vist seg å gi best effekt i behandling fedme, og inkluderer motivasjon til atferdsendring, økt fysisk aktivitet med færre stillesittende aktiviteter, samt nye mat- og drikkevaner med redusert energiinntak (3).

Virkningsmekanisme	Setmelanotide er en MC4R-agonist som virker direkte på nervecellene i hypothalamus og stimulerer MC4R. Setmelanotide antas å gjenopprette tapt aktivitet i leptin-melanokortin signalveien, og gjenopprette vekt og appetittkontroll hos pasienter med disse sjeldne genetiske tilstandene.
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen tidligere godkjent indikasjon
Mulig indikasjon	Treatment of obesity and the control of hunger associated with deficiencies in the leptin-melanocortin pathway (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst to relevante kliniske studier. Studiene var nær identiske, foruten ulike mutasjoner i pasientpopulasjonen. Studiene inkluderte en 12 ukers innkjøringsperiode, hvor pasienter med minst 5 kg vektnedgang gikk videre med en 8 ukers dobbelt-blindet placebokontrollert periode (4 uker + 4 uker) hvor pasientene var sin egen kontroll, etterfulgt av en åpen, enarmet 32 ukers behandlingsperiode.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn og voksne (> 6 år) med fedme forårsaket av mutasjoner i genet som koder for leptin reseptor. (n=16)	Setmelanotide injeksjon daglig	Placeboinjeksjon daglig i 4 uker før crossover til setmelanotide	Vektnedgang - endring i kroppsvekt etter 1 år	NCT03287960 Fase III	Studie avsluttet september 2020. Resultater foreligger (6)
Barn og voksne (> 6 år) med fedme forårsaket av mutasjoner i genene pro-opiomelanokortin eller PCSK1. (n=15)	Setmelanotide injeksjon daglig	Placeboinjeksjon daglig i 4 uker før crossover til setmelanotide	Vektnedgang - endring i kroppsvekt etter 1 år	NCT02896192 Fase II-III	Studie avsluttet juli 2020. Resultater foreligger (6)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (2,7).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 12-15 October 2020. EMA. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-12-15-october-2020-meeting_en.pdf
2. Setmelanotide: Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 11. september 2020]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/setmelanotide/>
3. Nasjonale faglige retningslinjer for primærhelsetjenesten: Forebygging og behandling av overvekt og fedme hos barn og unge. Oslo: Helsedirektoratet; 2010. IS-1734. Tilgjengelig fra [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-barn-og-unge/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/ _attachment/inline/4f5ecadd-82dd-49cf-9db9-4e5d818b3c15:6a50fcb2fa16e3628ea241a92821aeaeb40716ef/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/forebygging-utredning-og-behandling-av-overvekt-og-fedme-hos-barn-og-unge/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf/_attachment/inline/4f5ecadd-82dd-49cf-9db9-4e5d818b3c15:6a50fcb2fa16e3628ea241a92821aeaeb40716ef/Forebygging,%20utredning%20og%20behandling%20av%20overvekt%20og%20fedme%20hos%20barn%20og%20unge%20%E2%80%93%20Nasjonal%20faglig%20retningslinje.pdf)
4. Wangensteen T, Kolsgaard ML, Matningsdal M, Joner G, Tonstad S, Undlien D, Retterstøl L. Mutations in the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene in obese patients in Norway. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2009 Jun;117(6):266-73. doi: 10.1055/s-0028-1102942. Epub 2009 Mar 19. PMID: 19301229.
5. Wangensteen T, Undlien D, Tonstad S, Retterstøl L. Genetiske årsaker til fedme. Tidsskrift for Den norske legeforening 2005;125: 3090-3. Tilgjengelig fra <https://tidsskriftet.no/2005/11/oversiktsartikkel/genetiske-arsaker-til-fedme>
6. Clément K, van den Akker E, Argente J, Bahm A, Chung WK, Connors H, De Waele K, Farooqi IS, Gonneau-Lejeune J, Gordon G, Kohlsdorf K, Poitou C, Puder L, Swain J, Stewart M, Yuan G, Wabitsch M, Kühnen P; Setmelanotide POMC and LEPR Phase 3 Trial Investigators. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Oct 30:S2213-8587(20)30364-8. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8. Epub ahead of print. PMID: 33137293.
7. Setmelanotide for rare genetic obesity due to leptin receptor deficiency. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 20374. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/setmelanotide-for-rare-genetic-obesity-due-to-leptin-receptor-deficiency/>
8. EU/3/18/2101. The sponsorship was transferred to Rhythm Pharmaceuticals Limited, Ireland, in November 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3182101>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_012 Setmelanotide til behandling av fedme og appetittregulering assosiert med forstyrrelser i leptin-melanokortin signalveien	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Litt, sannsynligvis svært lite brukt (nylig publisert fase 3-studie)
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, hos noen få
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen foreløpig
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, gjerne det siden preparatet kan være viktig for noen ytterst få
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vet ikke, kun en liten fase 3-studie
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Ingen
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	.Nei

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jøran Hjelvesæth	Senterleder, professor	Sykehuset i Vestfold og Universitetet i Oslo

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)



Next-generation sequencing of the monogenic obesity genes *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and normal weight controls

Gry B.N. Nordang^{a,b,c,*}, Øyvind L. Busk^c, Kristian Tveten^c, Hans Ivar Hanevik^d, Anne Kristin M. Fell^b, Jøran Hjelmæsæth^{a,e}, Øystein L. Holla^c, Jens K. Hertel^a

^a Morbid Obesity Centre, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Norway

^b Department of Occupational and Environmental Medicine, Telemark Hospital, Skien, Norway

^c Section of Medical Genetics, Department of Laboratory Medicine, Telemark Hospital, Skien, Norway

^d Fertilitetsavdelingen Sør, Telemark Hospital, Porsgrunn, Norway

^e Department of Endocrinology, Morbid Obesity and Preventive Medicine, Institute of Clinical Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 December 2016

Received in revised form 27 March 2017

Accepted 27 March 2017

Available online 29 March 2017

Keywords:

Next-generation sequencing

Morbid obesity

BMI

Mutation

Rare sequence variant

ABSTRACT

Background: Rare sequence variants in at least five genes are known to cause monogenic obesity. In this study we aimed to investigate the prevalence of, and characterize, rare coding and splice site variants in *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* in patients with morbid obesity and normal weight controls.

Method: Targeted next-generation sequencing of all exons in *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* was performed in 485 patients with morbid obesity and 327 normal weight population-based controls from Norway.

Results: In total 151 variants were detected. Twenty-eight (18.5%) of these were rare, coding or splice variants and five (3.3%) were novel. All individuals, except one control, were heterozygous for the 28 variants, and the distribution of the rare variants showed a significantly higher carrier frequency among cases than controls (9.9% vs. 4.9%, $p = 0.011$). Four variants in *MC4R* were classified as pathogenic or likely pathogenic.

Conclusion: Four cases (0.8%) of monogenic obesity were detected, all due to *MC4R* variants previously linked to monogenic obesity. Significant differences in carrier frequencies among patients with morbid obesity and normal weight controls suggest an association between heterozygous rare coding variants in these five genes and morbid obesity. However, additional studies in larger cohorts and functional testing of the novel variants identified are required to confirm the findings.

© 2017 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Obesity is a global pandemic with one out of eight individuals worldwide having body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m². Morbid obesity, defined as BMI ≥ 35 kg/m² with at least one obesity-related comorbidity or BMI ≥ 40 kg/m², is seen in ~2–6% of the global population [1]. Morbid obesity is a multifactorial disease, triggered by both environmental and genetic factors. Twin studies have estimated that approximately two-thirds of the variation in BMI is attributable to genetic factors [2]. Recent genome-wide association studies (GWAS) have identified several variants that predispose to overweight and obesity, however, these risk variants explain only a modest proportion of the genetic basis of obesity [3]. Several explanations for this ‘missing heritability’ have been proposed [4], and genetic studies in obesity and other complex phenotypes have

shown that rare variants should be considered when elucidating the genetic basis of these diseases [5–9].

Although the majority of the cases with obesity have a multifactorial etiology, rare monogenic forms of obesity exist. A large number of different rare genetic variants in the five genes leptin (*LEP*) [10], leptin receptor (*LEPR*) [11,12], melanocortin 4 receptor (*MC4R*) [13–15], proprotein convertase subtilisin/kexin-type 1 (*PCSK1*) [16,17] and pro-opiomelanocortin (*POMC*) [18,19] have been shown to cause monogenic forms of obesity [20]. Obesity caused by mutations in *MC4R* is autosomal dominant, whereas mutations in *LEP*, *LEPR*, *PCSK1* and *POMC* show autosomal recessive inheritance. Leptin, a hormone secreted by adipocytes, binds to LEPR expressed on neurons in the hypothalamus. This binding stimulates post-translational cleavage of POMC to α - and β -melanocyte-stimulating hormone (MSH) and further signalling by α -MSH through MC4R. This signalling cascade is known as the leptin-melanocortin pathway. In healthy individuals, high LEP levels lead to increased MC4R activity, followed by satiety signalling from the brain and a decreased food intake [20].

* Corresponding author at: Department of Occupational and Environmental Medicine, Telemark Hospital, Skien, Norway.

E-mail address: grynor@sthf.no (G.B.N. Nordang).

In addition to the rare variants causing monogenic obesity in these five genes, common variants located within and in the vicinity of *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* have recently demonstrated association with multifactorial obesity [3,21,22]. Furthermore, findings from GWAS on obesity, BMI and waist-hip ratio (WHR) indicate that neurological pathways affecting metabolic homeostasis also play a role in obesity [3]. Together, these findings suggest a shared genetic background for monogenic and multifactorial obesity.

With massively parallel DNA sequencing technologies such as next-generation sequencing (NGS), all genetic variation, both common and rare, can be investigated simultaneously. NGS has shown to be a powerful method for detecting pathogenic mutations in monogenic disorders [23] and it is increasingly being adopted for genetic investigation of complex diseases. We have applied NGS technology to target exons, including the 3'- and 5'-untranslated regions and exon-intron junctions of the five monogenic obesity genes: *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity and in normal weight controls. We hypothesized that rare coding and splice site variants in the five monogenic obesity genes were more frequent in a population with morbid obesity than in normal weight controls. Potential impact of rare sequence variants were interpreted according to current standards and guidelines [24], and we explored the clinical characteristics of patients carrying novel variants.

2. Materials and methods

2.1. Study population

2.1.1. Cases with morbid obesity

In 2005 the Morbid Obesity Centre at Vestfold Hospital Trust established the Morbid Obesity Registry and Biobank study, a large database and biobank which include blood samples and extensive clinical information from treatment seeking patients with morbid obesity. In the current study, we enrolled 485 consecutive adult patients from the registry included after July 2007. Data on patient history of obesity-related comorbidities were retrieved in a clinical setting, as described previously [25,26]. In brief, all anthropometric and blood pressure measurements were performed by trained study personnel. Patients were weighted and had their height measured wearing light clothing, without shoes, and BMI was subsequently calculated. Waist circumference (WC) was measured midway between the lowest rib margin and the iliac crest. Age of obesity-onset was self-reported and classified in three categories, <12 years of age, 12–20 years of age and >20 years of age. The obesity-related comorbidities were classified according to international updated guidelines. Signed informed consent was obtained from all participants and the study was approved by the Regional Committee for Research Ethics in South-Eastern Norway (2013/837). The patients are hereinafter referred to as cases.

2.1.2. Normal weight controls

Blood samples from 327 normal weight adult controls included in the Telemark study [27], managed at Department of Occupational and Environmental Medicine, Telemark Hospital Trust, Skien, Norway were available for genetic analysis. The controls were randomly selected subjects from Telemark County, where the only exclusion criterion was physician-diagnosed asthma. Individuals with BMI < 25 kg/m² (n = 104) were chosen as controls in this study. In addition, the control cohort was supplemented with randomly selected subjects diagnosed with asthma and BMI < 25 kg/m² (n = 223) also from the Telemark study. Data on BMI, WC and asthma and obesity related comorbidity were available for all subjects included. Signed informed consent was obtained from all study participants, and the study was approved by the Regional Committee for Research Ethics in South-Eastern Norway (2012/1665).

2.2. Gene panel

Exons and exon-intron junctions of the five genes, *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* were targeted by NGS. These genes are part of a custom designed gene panel targeting 299 genes and approximately 1500 single nucleotide polymorphisms previously reported to be associated with obesity, obesity-related comorbidities (e.g. type 2 diabetes, cardiovascular disease, hypertension, dyslipidemia), asthma, fertility, polycystic ovarian syndrome and physical capacity (O₂-consumption). DesignStudio (Illumina Inc., San Diego, USA) was used to design the gene panel which was completed on July 4th, 2014.

2.3. Sample preparation and DNA sequencing

Genomic DNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells using Agencourt Genfind v2 (Beckman Coulter) on a Biomek FXP (Beckman Coulter) liquid handling robot. DNA was quantified using Qubit dsDNA HS Assay and Qubit Fluorometer (Life Technologies). NGS sample preparation and enrichment was performed using Illumina's Nextera Rapid Capture Custom Enrichment kit according to manufacturer's recommendation. Samples were combined in case-only and control-only pools of 12 individuals before cluster generation and subsequent paired-end sequencing (2 × 100 bp) on the HiScanSQ system (Illumina). All cases with morbid obesity (n = 485) and the non-asthmatic controls (n = 104) were sequenced by the HiScan SQ system, whereas sequencing of controls with asthma (n = 223) was performed by paired-end sequenced (2 × 150 bp) on a NextSeq 500 (Illumina). The novel variants identified in *LEPR*, *MC4R* and *PCSK1* were verified by Sanger sequencing in a new DNA extract. Primer design and sequence analysis were performed using CLC Main Workbench (CLC bio, Aarhus, Denmark), and the sequencing was carried out using standard procedures and sequenced on the ABI3130XL (Life Technologies Ltd, Paisley, UK).

2.4. Bioinformatic analysis

The sequence raw data were basecalled by Illumina RTA 1.13.48 prior to demultiplexing and conversion to Fastq format by CASAVA 1.8.2 (Illumina). Reads were mapped to the reference sequence (GRCh37/hg19) by BWA [28] before flagging of PCR duplicates by Picard (<http://picard.sourceforge.net/>). GATK (Genome Analysis Toolkit) [29] was used for base quality score recalibration, indel realignment, duplicate removal and SNP and INDEL discovery [30,31]. Picard's HsMetrics was used to generate coverage reports. The mean target coverage was 273 ×, and on average 94% of all targeted bases had coverage > 20 ×. Variants were annotated by Annovar [32]. Filtus software was used for bioinformatic filtering [33].

2.5. Statistical analysis

Differences in mean age, median BMI and mean WC between cases and controls were investigated by parametric and non-parametric tests as appropriate. Fisher's exact test was used to compare differences in gender, ethnicity and carrier status of rare coding variants among cases and controls. p-Values < 0.05 were considered significant. All analyses were performed using IBM SPSS Statistics 21.

3. Results

3.1. Clinical characteristics of study participants

Clinical characteristics of the cases and controls are presented in Table 1. There were no significant differences concerning sex and ethnicity between cases and controls. Two-thirds (n = 320, 66%) of the cases had developed morbid obesity after the age of 12, and the mean (SD) age was higher among cases than controls

Table 1

Clinical characterization of the study participants from Norwegian cohorts of 485 treatment seeking adult cases with morbid obesity and 327 normal weight controls.

	Cases	Controls	p-Value
Female, %	62.7	69.1	0.061 ^a
Age onset, %:			
• <12 years	33.6	na	–
• 12–20 years	22.2		
• >20 years	44.2		
Age, years	44 (13)	37 (10)	<0.001 ^b
BMI, kg/m ²	44 (40–48)	23 (22–24)	<0.001 ^c
WC, cm	133 (15)	80 (8)	<0.001 ^b
Triglycerides, mmol/L	1.7 (1.2–2.3)	na	–
HDL, mmol/L	1.2 (0.3)	na	–
Systolic blood pressure, mmHg	133 (16)	na	–
HbA1c, %	5.8 (5.4–6.6)	na	–
MetS, %	66.0	na	–
Type 2 diabetes, %	29.3	1.3	<0.001 ^a
Coronary heart disease, %	5.2	1.6	0.012 ^a
Hypertension, %	44.9	5.1	<0.001 ^a
Asthma, %	22.9	68.2	<0.001 ^a
Non-Caucasian ethnicity, %	3.1	2.4	0.67 ^a

Continuous data are given as mean (SD) or median (IQR 25%–75%) as appropriate. SD, standard deviation; IQR, interquartile range; BMI, body mass index; WC, waist circumference; HDL, high-density lipoprotein; HbA1c, glycated hemoglobin; MetS, metabolic syndrome; na, not available. All cases (485) and controls (327) were available for investigating distribution of sex, age, ethnicity and asthma. Analyses of: BMI include 484 cases and 327 controls, WC included 481 cases and 309 controls, T2D and coronary heart disease included 484 cases and 310 controls and hypertension included 484 cases and 311 controls. Measures of triglycerides, HDL and HbA1C were available for 485 cases, systolic blood pressure was available for 482 and MetS was available for 482 cases. Metabolic syndrome is defined according to the 2009 joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention [34]. Family history of obesity was defined as having a first-degree relative (parent and/or sibling) with obesity.

^a Fisher's Exact Test.

^b *t*-Test.

^c Mann-Whitney *U* test.

(44 (13) years vs. 37 (10) years, $p < 0.001$). The majority (98%) of cases with morbid obesity had BMI ≥ 40 kg/m² and the median (IQR 25%–75%) BMI was about twice as high for the cases compared with the controls (44 (40–48) kg/m² vs. 23 (22–24) kg/m², $p < 0.001$). Mean (SD) WC was 60% higher for the cases compared with the controls (133 (15) cm vs. 80 (8) cm, $p < 0.001$). Two-thirds ($n = 318$, 66%) of the patients fulfilled the criteria of metabolic syndrome [34]. The obesity-related comorbidities, type 2 diabetes, coronary heart disease and hypertension were also present among the controls, although in a significant smaller proportion. Enrichment of lean asthma patients to the control cohort caused an almost three time higher proportion of asthma among the controls ($n = 223$, 68%) than the cases ($n = 111$, 23%) (Table 1).

3.2. Distribution of rare sequence variants

From 151 discovered variants (Supplementary Table 1), all intergenic, intronic and synonymous variants with MAF $\geq 1\%$ were excluded. The remaining 28 rare, coding or splice site variants were further investigated (Table 2). Of these 28 variants, 17 (61%) were specific for cases, 7 (25%) were detected in both cases and controls, and 4 (14%) were specific for the controls (Table 2). All variants were heterozygous, except for c.397-10T>C in *PCSK1* which was homozygous in one control. One other control was heterozygous for two mutations; Ile251Leu in *MC4R* and Thr164Ala in *PCSK1*. Further, the proportion of cases harbouring a rare variant was twice as high as for the controls (Table 3), and there was a significant difference in the total mutation carrier frequency between cases and controls (9.9% vs. 4.9%, $p = 0.011$). The frequency of cases with disease onset < 12 years were identical among carriers and non-carriers (33%).

Table 2

Distribution of coding variants in *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* in a Norwegian cohort of 485 cases with morbid obesity and 327 normal weight controls.

Gene	Nucleotide change	Amino acid change	ExAC_NFE, MAF(allele count/allele number)	Norwegian controls, MAF	Control, n	Patient, n	Reported/assumed probably disease causing
<i>LEP</i>	280G>A	Val94Met	0.0005(32/66738)	0	0	1	–
	53A>G	Tyr18Cys	0.0003(20/66740)	0.0015	1	3	–
<i>LEPR</i>	96A>T	Arg32Ser	0	0	0	1	–
	1178T>C	Phe393Ser	0	0	0	1	This study
	1246C>T	His416Tyr	0.0005(31/66480)	0	0	1	–
	1813G>T	Ala605Ser	0	0	0	1	–
	2260G>A	Val754Met	0.0008(51/66540)	0	0	1	–
	3320C>G	Pro1107Arg	0	0	0	1	–
	3493_3494insC	Val1165fs	0	0	0	1	–
	371-8A>T	Splice	0.0003(3/9772)	0.0015	1	2	–
	2208C>G	Ser736Arg	0	0.0015	1	0	–
	2362A>C	Ile788Leu	0	0.0015	1	0	–
<i>MC4R</i>	237G>C	Met79Ile	0	0	0	1	Wangensteen et al. [47]
	493C>T	Arg165Trp	0	0	0	1	Hinney et al. [15]
	494G>A	Arg165Gln	0.00004(3/66690)	0	0	1	Farooqi et al. [13]
	926T>A	Leu309Gln	0	0	0	1	This study
	751A>C ^a	Ile251Leu	0.01(669/66714)	0.0076	5	13	–
	619C>G	Leu207Val	0.0001(7/66696)	0.0015	1	0	–
<i>PCSK1</i>	909C>A	Phe303Leu	0	0	0	1	–
	989C>T	Ser330Phe	0	0	0	1	This study
	1405G>A	Val469Ile	0	0	0	1	This study
	1096-10C>T	Splice	0.0006(176/6524)	0	0	3	–
	397-10T>C ^b	Splice	0.0064(422/6614)	0.0046	2	1	–
	490A>G ^a	Thr164Ala	0	0.0015	1	0	This study
<i>POMC</i>	662A>G	Tyr221Cys	0.0013(85/65220)	0	0	1	–
	394C>G	Pro132Ala	0.0021(80/37692)	0.0031	2	5	–
	511G>T	Ala171Ser	0.0002(7/42950)	0.0015	1	4	–
	706C>G	Arg236Gly	0.0035(234/66206)	0.0015	1	1	Miraglia del Giudice [19]

MAF, minor allele frequency; ExAC_NFE, exome aggregation consortium_non-Finnish European; n, number. See Supplementary Table 2 for clinical characteristics of controls carrying rare coding variants in *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC*.

^a Mutation carried by the same control.

^b Homozygous in one control.

Table 3

Prevalence of rare coding variants in *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* in a Norwegian cohort of 485 cases with morbid obesity and 327 normal weight controls.

Gene	Cases, n (%)	Controls, n (%)	p-Value ^a
<i>LEP</i>	4 (0.8)	1 (0.3)	0.65
<i>LEPR</i>	9 (1.9)	3 (0.9)	0.38
<i>MC4R</i>	17 (3.5)	6 (1.8)	0.20
<i>PCSK1</i>	7 (1.4)	3 (0.9)	0.75
<i>POMC</i>	11 (2.3)	4 (1.2)	0.43

485 patients and 327 controls included.

^a Fisher's Exact Test.

3.3. Clinical characterization of cases carrying rare sequence variants

Of the 28 rare coding variants detected (Table 2), five were novel, four had previously been reported as pathogenic mutations and the remaining 19 mutations are listed in allele frequency databases. The five novel variants were Phe393Ser in *LEPR*, Leu309Gln in *MC4R* and Ser330Phe, Val469Ile and Thr164Ala in *PCSK1*. Table 4 shows the key clinical characteristics of the cases carrying novel mutations. The sequencing verification chromatograms of the novel mutations listed on Table 4 are presented in Supplementary Fig. 2. In *LEPR*, the Phe393Ser mutation located in the extracellular domain (Ig domain) was detected in a female case with disease onset > 20 years, BMI of 43.8 kg/m² and a family history of obesity. Further, this case had hypertension and metabolic syndrome, and developed type 2 diabetes at an age of 37. A female case carried the Leu309Gln mutation in the intracellular domain of *MC4R*. This case had disease onset before the age of 12, BMI of 48.4 kg/m² and a family history of obesity. In addition, this case had type 2 diabetes, hypertension, metabolic syndrome and asthma. Three mutations, Ser330Phe, Val469Ile and Thr164Ala were discovered in the peptidase and the galactose binding domains of *PCSK1*. The Ser330Phe and the Thr164Ala mutations, located in the peptidase domain, were detected in a case and a control, respectively. A male case with disease onset < 12 year, BMI of 41.8 kg/m² and a family history of obesity carried the Ser330Phe mutation. Further, a female case with a disease onset > 20 year, BMI of 50.8 kg/m² and no history of overweight in the family, carried the Val691Ile mutation located in the galactose binding domain of *PCSK1*.

Four of the 28 detected variants have previously been reported as pathogenic for monogenic obesity (Table 2). Three heterozygous mutations in *MC4R* (Met79Ile, Arg165Gln and Arg165Trp) were restricted to three cases, and one mutation in *POMC* (Arg236Gly) was found as heterozygote in both a case and a control. All cases carrying these four mutations were females, with variable age of onset and BMI between 41.0 and 48.9 kg/m².

For the remaining 19 mutations allele frequencies are reported, but these have not previously been reported to be disease causing for monogenic obesity. Nine of these were restricted to the cases, seven

were seen in both cases and controls and three were restricted to the controls.

4. Discussion

This study is, to the best of our knowledge, the first to simultaneously assess the coding regions, splice sites and UTRs of *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *PCSK1* and *POMC* in a cohort of treatment seeking adult patients with morbid obesity and a cohort of normal weight controls. We identified five novel mutations potentially contributing to the obesity phenotype. Interestingly, we also found that a significantly larger proportion of cases (9.9%) than controls (4.9%) carried rare coding variants in the investigated genes. Altogether, our findings indicate that rare variants might be involved in the development of morbid obesity in a small proportion of treatment seeking patients in a Norwegian cohort of patients with morbid obesity.

In order to identify genetic variants possibly influencing development of morbid obesity, a clear difference in BMI among cases and controls is necessary. Randomly selected subjects from the general population from a separate study on asthma epidemiology were available as controls. Epidemiological data as well as data from mouse models of asthma indicate an association between obesity and asthma as obesity increases the prevalence, incidence, and possibly severity of asthma, whereas weight loss improves asthma outcomes [35,36]. Little is known about a potential genetic basis for the observed association between obesity and asthma. Hallstrand and colleagues reported an analysis of 1001 monozygotic and 383 dizygotic same-sex American twin pairs, and found that 8% of the genetic component of obesity is shared with asthma, thus explaining some of the high coexistence between the two diseases [37]. In a subsequent large study of 29,183 Danish twin subjects, the age-adjusted genetic liabilities to obesity and asthma were significantly correlated only in women [38]. These results may indicate that certain genetic variants could have pleiotropic effects on both obesity and asthma and/or influence pathways that are common to both diseases (e.g. growth). However, we assume that the genetic risk factors involved in development of morbid obesity are different from the genetics of lean subjects with asthma, reducing the probability of selection bias.

The clinical data presented in Table 1 shows that the populations differed significantly in parameters reflecting the key traits of the patients with morbid obesity such as BMI and WC, and also in the presentation of obesity-related comorbidities. The proportion of cases (n = 318, 66%) fulfilling the criteria for clinical diagnosis of the metabolic syndrome [34] are in line with other cohorts of patients with morbid obesity [39]. Importantly, the normal weight controls were significantly younger than the cases. Thus, it cannot be excluded that some of the controls could develop obesity and potential comorbidities later in life.

It has previously been reported for other diseases that heterozygous sequence variants in monogenic genes also can play a role in the corresponding complex form of the disease [40,41]. Our finding of a

Table 4

Clinical characterization of four cases with morbid obesity carrying novel mutations.

Gene	Mutation	Sex	BMI	Disease onset	Ethnicity	Family history of obesity	Obesity-related comorbidities	Functional prediction		Interpretation according to ACMG-guidelines [24]
								Polyphen2 [57]	Revel [58]	
<i>LEPR</i>	Phe393Ser	F	43.8	>20 years	Caucasian	Yes	Diabetes type 2, hypertension, metabolic syndrome	Possibly damaging	0.692	Uncertain significance (PM2)
<i>MC4R</i>	Leu309Gln	F	48.4	<12 years	Caucasian	Yes	Diabetes type 2, hypertension, metabolic syndrome, asthma	Probably damaging	0.518	Likely pathogenic (PM1, PM2, PP2, PP3)
<i>PCSK1</i>	Val469Ile	F	50.8	>20 years	Non-Caucasian	No	Hypertension	Benign	0.069	Uncertain significance (PM2)
<i>PCSK1</i>	Ser330Phe	M	41.8	<12 years	Caucasian	Yes	Hypertension, obstructive sleep apnea	Probably damaging	0.882	Uncertain significance (PM2, PP3)

BMI, body mass index; F, female; M, male; Metabolic syndrome is defined according to the 2009 joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention [34]. Family history of obesity was defined as having a first-degree relative (parent and/or sibling) with obesity. Revel scores: 0 = benign, 1 = pathogenic. Criteria from the ACMG-guidelines: Pathogenicity class (criteria used for classification). PM = moderate evidence. PP = supporting evidence.

significant higher carrier frequency of rare variants in these five monogenic obesity genes among the cases compared to the controls indicates a role for such variants also in patients with multifactorial morbid obesity. Further investigation on the difference in BMI of carriers and non-carriers among the cases revealed a difference of almost 2 BMI points between these two groups (45.4 (IQR 7.6) kg/m² vs. 43.6 (IQR 7.7) kg/m², $p = 0.13$). Variants in *LEP* and *LEPR* that have a strong effect and high penetrance are less likely to be present in our cohorts. Individuals carrying such variants are normally picked up by the general healthcare system at an early age and referred to genetic testing due to the pronounced obesity and hyperphagia at a very early age. Hence, these patients would not normally be referred to our out-patient clinics and thus not reach inclusion the Registry- and Biobank study.

The *MC4R* gene has been extensively studied over the years and our findings are within the range of other publications [13,42–47]. Notably, we identified one novel mutation and three previously described mutations in our cohort of adult treatment seeking patients with morbid obesity. The novel mutation Leu309Gln is located in a highly conserved region of the gene in a well-established functional intracellular domain of the protein. According to the American College of Medical Genetics and Genomics standards and guidelines for the interpretation of sequence variants, this variant is classified as likely pathogenic [24]. The three previously described *MC4R* variants identified in our material have shown to lead to a partial activation of *MC4R* [42]. Met79Ile has previously been identified in a Norwegian family with autosomal dominant obesity [47]. Although the patient carrying this mutation in our material also had obesity in her family, this particular female patient had a relatively late onset of obesity (>20 years). Genetic heterogeneity and incomplete penetrance is a challenge when dissecting genetic variants. Leu207Val, which was only found in one control, could be an example of this. This variant has previously been reported in both obese and normal-weighted subjects within the same family [44]. The presence of a variant in an individual with normal weight is not a proof of the variant being benign as development of obesity is also dependent on the environment and could thus manifest later in life.

Of the genes investigated in this study, *LEPR* is the largest gene and harboured the highest number of rare coding variants. The frequency of rare coding mutations in *LEPR* in our cohort of patients with relatively late onset morbid obesity is low compared to other studies [12,48]. Inclusion of patients with early onset obesity and consanguineous families might have increased the frequency of homozygous *LEPR* mutations in these previous studies. By sequencing all 21 exons of *LEPR* we identified one novel mutation, Phe393Ser in exon 10 in a female patient, and 9 variants that have previously been reported, but with unknown significance. Phe393Ser is located in the extracellular Ig-like domain of *LEPR*. Functional studies of other *LEPR* mutation in the same domain has shown to result in reduced activity of the receptor [49].

Several pathogenic mutations have shown to lead to *LEP* deficiency in the homozygous state and cause early-onset monogenic obesity [10]. Few studies have addressed the effect of heterozygous monogenic *LEP* mutations. However, Farooqi et al. showed that individuals heterozygous for the Δ G133 *LEP* mutation had markedly lower serum leptin levels than the non-carriers and simultaneously >70% of these heterozygous individuals had BMI > 30 kg/m² [50]. The authors speculate that inheritance of only one functional copy of *LEP* results in a small drop in the leptin production and further development of adiposity. In contrast, population studies have shown that multifactorial obesity is characterized by high, rather than low levels of leptin [51]. For these patients, insensitivity to leptin and further feedback regulation could maintain the leptin production or, mutations located in non-coding *LEP* regulatory regions could be of importance. A recent study by Kilpelainen et al. demonstrated that five GWAS loci influence circulating leptin levels [52]. Our study identified two variants that were present in 4 cases and 1 control. These two mutations have reported allele frequencies, but their function is not known.

A spectrum of *PCSK1* mutations have been reported to influence development of obesity [17,22,53]. Interestingly, carriers of heterozygous mutations causing partial *PCSK1* deficiency have 8.7-fold increase in the risk of developing obesity compared to non-carriers [53]. The mutation frequency in our Norwegian cases was higher than reported for a population of extremely obese subjects from central parts of Europe [53]. This variability may partly be caused by the inclusion of splice variants in our material and probably also by population heterogeneity. Three of the six identified *PCSK1* mutations, Ser330Phe, Val469Ile and Thr164Ala, are to our knowledge novel. These mutations are located in either peptidase- or galactose domains of the *PCSK1* protein. Other mutations located in these domains have previously been reported to reduce the catalytic activity of *PCSK1* [53].

POMC encodes a precursor undergoing extensive tissue-specific post-translational processing. The *POMC* protein can be cleaved into seven peptides, among them adrenocorticotrophic hormone (ACTH), α - and β -MSH [54]. Both the Tyr221Cys and Arg236Gly mutations identified in our Norwegian material have previously been reported to result in β -MSH ligands less efficient at activating the *MC4R* receptor [55,56].

5. Conclusions

Overall, these findings suggest that rare heterozygous variants in *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *POMC* and *PCSK1* may be involved in the development of multifactorial morbid obesity in a small proportion of the patients. Although the effects are modest at the population level, the four heterozygous rare variants in *MC4R* should be considered as risk factors for multifactorial obesity at an individual level. Functional studies are needed to elucidate the effect of the other variants identified in this study.

Conflict of interest statement

The authors state that there are no conflicts of interest.

Acknowledgement

This work was supported by internal research funds at the Telemark Hospital (81.54) and Vestfold Hospital Trust (703126/197360).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2017.03.007>.

References

- [1] N.C.D.R.F. Collaboration, Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants, *Lancet* 387 (2016) 1377–1396.
- [2] A.J. Stunkard, J.R. Harris, N.L. Pedersen, et al., The body-mass index of twins who have been reared apart, *N. Engl. J. Med.* 322 (1990) 1483–1487.
- [3] A.E. Locke, B. Kahali, S.J. Berndt, et al., Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology, *Nature* 518 (2015) 197–206.
- [4] T.A. Manolio, F.S. Collins, N.J. Cox, et al., Finding the missing heritability of complex diseases, *Nature* 461 (2009) 747–753.
- [5] A.I. Blakemore, D. Meyre, J. Delplanque, et al., A rare variant in the visfatin gene (*NAMPT/PBEF1*) is associated with protection from obesity, *Obesity* 17 (2009) 1549–1553.
- [6] D. Meyre, K. Proulx, H. Kawagoe-Takaki, et al., Prevalence of loss-of-function *FTO* mutations in lean and obese individuals, *Diabetes* 59 (2010) 311–318.
- [7] M. Sallman Almen, M. Rask-Andersen, J.A. Jacobsson, et al., Determination of the obesity-associated gene variants within the entire *FTO* gene by ultra-deep targeted sequencing in obese and lean children, *Int. J. Obes.* 37 (2013) 424–431.
- [8] G.S. Gerhard, X. Chu, G.C. Wood, et al., Next-generation sequence analysis of genes associated with obesity and nonalcoholic fatty liver disease-related cirrhosis in extreme obesity, *Hum. Hered.* 75 (2013) 144–151.
- [9] A.R. Majithia, J. Flannick, P. Shahinian, et al., Rare variants in *PPARG* with decreased activity in adipocyte differentiation are associated with increased risk of type 2 diabetes, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111 (2014) 13127–13132.
- [10] G. Paz-Filho, C. Mastroratti, T. Delibasi, et al., Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy, *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 54 (2010) 690–697.

- [11] K. Clement, C. Vaisse, N. Lahlou, et al., A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction, *Nature* 392 (1998) 398–401.
- [12] I.S. Farooqi, T. Wangensteen, S. Collins, et al., Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor, *N. Engl. J. Med.* 356 (2007) 237–247.
- [13] I.S. Farooqi, J.M. Keogh, G.S. Yeo, et al., Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene, *N. Engl. J. Med.* 348 (2003) 1085–1095.
- [14] C. Vaisse, K. Clement, B. Guy-Grand, et al., A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity, *Nat. Genet.* 20 (1998) 113–114.
- [15] A. Hinney, A. Schmidt, K. Nottebom, et al., Several mutations in the melanocortin-4 receptor gene including a nonsense and a frameshift mutation associated with dominantly inherited obesity in humans, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84 (1999) 1483–1486.
- [16] R.S. Jackson, J.W. Creemers, S. Ohagi, et al., Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene, *Nat. Genet.* 16 (1997) 303–306.
- [17] J. Philippe, P. Stijnen, D. Meyre, et al., A nonsense loss-of-function mutation in PCSK1 contributes to dominantly inherited human obesity, *Int. J. Obes.* 39 (2015) 295–302.
- [18] H. Krude, H. Biebermann, W. Luck, et al., Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans, *Nat. Genet.* 19 (1998) 155–157.
- [19] E. Miraglia del Giudice, G. Cirillo, N. Santoro, et al., Molecular screening of the proopiomelanocortin (POMC) gene in Italian obese children: report of three new mutations, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 25 (2001) 61–67.
- [20] S. Ramachandrapa, I.S. Farooqi, Genetic approaches to understanding human obesity, *J. Clin. Invest.* 121 (2011) 2080–2086.
- [21] M. Graff, J.S. Ngwa, T. Workalemahu, et al., Genome-wide analysis of BMI in adolescents and young adults reveals additional insight into the effects of genetic loci over the life course, *Hum. Mol. Genet.* 22 (2013) 3597–3607.
- [22] M. Benzinou, J.W. Creemers, H. Choquet, et al., Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity, *Nat. Genet.* 40 (2008) 943–945.
- [23] K.M. Boycott, M.R. Vanstone, D.E. Bulman, et al., Rare-disease genetics in the era of next-generation sequencing: discovery to translation, *Nat. Rev. Genet.* 14 (2013) 681–691.
- [24] S. Richards, N. Aziz, S. Bale, et al., Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology, *Genet. Med.* 17 (2015) 405–424.
- [25] G.S. Jakobsen, D. Hofso, J. Roislien, et al., Morbidly obese patients—who undergoes bariatric surgery? *Obes. Surg.* 20 (2010) 1142–1148.
- [26] T.G. Valderhaug, J.K. Hertel, N. Nordstrand, et al., The association between hyperandrogenemia and the metabolic syndrome in morbidly obese women, *Diabetol. Metab. Syndr.* 7 (2015) 46.
- [27] R. Abrahamsen, M.V. Svendsen, P.K. Henneberger, et al., Non-response in a cross-sectional study of respiratory health in Norway, *BMJ Open* 6 (2016) e009912.
- [28] H. Li, R. Durbin, Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform, *Bioinformatics* 25 (2009) 1754–1760.
- [29] A. McKenna, M. Hanna, E. Banks, et al., The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data, *Genome Res.* 20 (2010) 1297–1303.
- [30] M.A. DePristo, E. Banks, R. Poplin, et al., A framework for variation discovery and genotyping using next-generation DNA sequencing data, *Nat. Genet.* 43 (2011) 491–498.
- [31] G.A. Van der Auwera, M.O. Carneiro, C. Hartl, et al., From FastQ data to high confidence variant calls: the Genome Analysis Toolkit best practices pipeline, *Curr. Protoc. Bioinformatics* 11 (2013) 11.10.11–11.10.33.
- [32] K. Wang, M. Li, H. Hakonarson, ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data, *Nucleic Acids Res.* 38 (2010), e164.
- [33] M.D. Vigeland, K.S. Gjøtterud, K.K. Selmer, FILTUS: a desktop GUI for fast and efficient detection of disease-causing variants, including a novel autozygosity detector, *Bioinformatics* 32 (2016) 1592–1594.
- [34] K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy, et al., Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity, *Circulation* 120 (2009) 1640–1645.
- [35] S.A. Shore, Obesity and asthma: implications for treatment, *Curr. Opin. Pulm. Med.* 13 (2007) 56–62.
- [36] A.M. Gabrielsen, M.B. Lund, J. Kongerud, et al., The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects, *Obes. Surg.* 21 (2011) 485–491.
- [37] T.S. Hallstrand, M.E. Fischer, M.M. Wurfel, et al., Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins, *J. Allergy Clin. Immunol.* 116 (2005) 1235–1241.
- [38] S.F. Thomsen, C.S. Ulrik, K.O. Kyvik, et al., Association between obesity and asthma in a twin cohort, *Allergy* 62 (2007) 1199–1204.
- [39] T.G. Valderhaug, E.T. Aasheim, R. Sandbu, The association between severity of King's Obesity Staging Criteria scores and treatment choice in patients with morbid obesity: a retrospective cohort study, *BMC Obes.* 3 (2016).
- [40] W. Ji, J.N. Foo, B.J. O'Roak, et al., Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation, *Nat. Genet.* 40 (2008) 592–599.
- [41] I.K. Kotowski, A. Pertsemlidis, A. Luke, et al., A spectrum of PCSK9 alleles contributes to plasma levels of low-density lipoprotein cholesterol, *Am. J. Hum. Genet.* 78 (2006) 410–422.
- [42] C. Melchior, A. Schulz, J. Windholz, et al., Clinical and functional relevance of melanocortin-4 receptor variants in obese German children, *Horm. Res. Paediatr.* 78 (2012) 237–246.
- [43] C. Lubrano-Berthelie, B. Dubern, J.M. Lacorte, et al., Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (2006) 1811–1818.
- [44] K. Rouskas, D. Meyre, F. Stutzmann, et al., Loss-of-function mutations in MC4R are very rare in the Greek severely obese adult population, *Obesity* 20 (2012) 2278–2282.
- [45] C. Vaisse, K. Clement, E. Durand, et al., Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity, *J. Clin. Invest.* 106 (2000) 253–262.
- [46] A. Hinney, T. Bettecken, P. Tarnow, et al., Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91 (2006) 1761–1769.
- [47] T. Wangensteen, M.L. Kolsgaard, M. Matningsdal, et al., Mutations in the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene in obese patients in Norway, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 117 (2009) 266–273.
- [48] H. Huvenne, J. Le Beyec, D. Pepin, et al., Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a DeltaExon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100 (2015) E757–E766.
- [49] W. Kimber, F. Peelman, X. Prieur, et al., Functional characterization of naturally occurring pathogenic mutations in the human leptin receptor, *Endocrinology* 149 (2008) 6043–6052.
- [50] I.S. Farooqi, J.M. Keogh, S. Kamath, et al., Partial leptin deficiency and human adiposity, *Nature* 414 (2001) 34–35.
- [51] R.V. Considine, M.K. Sinha, M.L. Heiman, et al., Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N. Engl. J. Med.* 334 (1996) 292–295.
- [52] T.O. Kilpeläinen, J.F. Carli, A.A. Skowronski, et al., Genome-wide meta-analysis uncovers novel loci influencing circulating leptin levels, *Nat. Commun.* 7 (2016) 10494.
- [53] J.W. Creemers, H. Choquet, P. Stijnen, et al., Heterozygous mutations causing partial prohormone convertase 1 deficiency contribute to human obesity, *Diabetes* 61 (2012) 383–390.
- [54] N.X. Cawley, Z. Li, Y.P. Loh, 60 YEARS OF POMC: Biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides, *J. Mol. Endocrinol.* 56 (2016) T77–T97.
- [55] B.G. Challis, L.E. Pritchard, J.W. Creemers, et al., A missense mutation disrupting a di-basic prohormone processing site in pro-opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism, *Hum. Mol. Genet.* 11 (2002) 1997–2004.
- [56] Y.S. Lee, B.G. Challis, D.A. Thompson, et al., A POMC variant implicates beta-melanocyte-stimulating hormone in the control of human energy balance, *Cell Metab.* 3 (2006) 135–140.
- [57] I.A. Adzhubei, S. Schmidt, L. Peshkin, et al., A method and server for predicting damaging missense mutations, *Nat. Methods* 7 (2010) 248–249.
- [58] N.M. Ioannidis, J.H. Rothstein, V. Pejaver, et al., REVEL: an ensemble method for predicting the pathogenicity of rare missense variants, *Am. J. Hum. Genet.* 99 (2016) 877–885.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_012

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:

Blir plassert 1.3.2021, orphan drug, gis som injeksjon

Saksnummer 022-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_013 Bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: subkutan injeksjon.
- Bimekizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff (interleukinhemmer).
- Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2% av befolkningen. Plakkpsoriasis utgjør 75-90% av psoriasistilfellene og er dermed den vanligste formen.
- Dagens behandlingstilbud består av topikale og systemiske behandlinger.
- Identifisert fem fase III studier hvor fire er avsluttet, men ikke publisert resultater enda. Den femte er estimert ferdig desember 2022.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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 er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff og finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene fra 01.03.2021.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter			
1.1 Oppsummering s			
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) (1,11).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AC Virkestoffnavn: Bimekizumab Handelsnavn: NA Legemiddelform: Subkutan injeksjon MT-søker/innehaver: UCB Pharma SA (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Hudsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet	

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2 % av befolkningen. Ved psoriasis er celledelingen raskere enn i normal hud, og cellemodningen er forstyrret. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men ytre faktorer som infeksjoner eller legemidler (β -reseptorantagonister, litium og klorokin) kan være utløsende. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress. Ved alvorlige tilfeller av psoriasis sees økt risiko for hjerte- og karsykdommer, metabolsk syndrom og overvekt (2,3).

Plakkpsoriasis (psoriasis vulgaris) utgjør ca. 75 – 90 % av psoriasistilfellene og er dermed den vanligste formen (3).

Plakkpsoriasis vises som tydelig avgrensede knuter eller flater på huden. Plakket kan være svært rødt, kløende og sår, og med hvite eller sølvfargede skjell. Plakket kan forekomme hvor som helst på huden, men er ikke særlig vanlig i håndflatene, under føttene eller steder der hud kommer i kontakt med hud (4).

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 (5).

Dagens behandling

Fuktighetsbehandling i form av kremer, salver og andre mykgjørende midler er viktig for alle psoriasispatienter ettersom det kan bidra til å myke opp plakk, fjerne flass, redusere kløe og rødhet, samt bygge opp hudbarrieren og forbedre absorbering av andre behandlende kremer.

Det finnes mange ulike farmakologiske behandlinger for plakkpsoriasis, avhengig av alvorlighetsgrad, alder og effekt av tidligere behandlinger. Dagens behandlingstilbud består av topikale behandlinger (kortisonkremer- og salver, vitamin-D analoger og lysbehandling) og systemiske behandlinger (metotreksat, acitretin, ciklosporin og biologiske legemidler) (4).

Følgende biologiske legemidler er tilgjengelig for behandling av moderat til alvorlig psoriasis: Tumornekrosefaktor-alfa (TNF- α) hemmere: certolizumab pegol, infliximab, etanercept og adalimumab. Interleukin (IL) 12 og 23 hemmere: ustekinumab. IL-23 hemmere: risankizumab, guselkumab og tildrakizumab. IL-17 hemmere: sekukinumab og iksekizumab (IL-17 A) og brodalumab (binder til IL-17RA og hemmer IL-17 A,F,A/F,C og E) (6).

[LIS-2006a og 2006b TNF BIO](#) oppsummerer aktuelle biologiske legemidler som benyttes i dagens behandlingspraksis (7).

Virkningsmekanisme	Bimekizumab er et humanisert IgG1 monoklonalt antistoff (interleukinhemmer) som gjenkjenner og binder til to signalstoffer, interleukin (IL) 17A og IL-17F (6). Disse signalstoffene spiller en sentral rolle i inflammasjonsprosesser i kroppen, og kan derfor påvirke sykdomsforløpet hos psoriasispatienter. Ved å binde seg til IL-17 A og IL-17F, hindrer bimekizumab disse signalstoffene fra å utøve sin vanlige effekt, hvilket kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer (8).
Tidligere godkjent indikasjon	NA
Mulig indikasjon	Bimekizumab til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter (1).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) Kommentar fra FHI: NA

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av fire randomiserte, kontrollerte studier som sammenligner bimekizumab med enten placebo eller aktiv komparator, samt én open-label studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis. (n=435)	Bimekizumab, subkutan injeksjonsbehandling	Placebo	Andel studiedeltakere som oppnådde en 90 % eller større forbedring fra baseline i PASI-score (oppnådde PASI-90 respons) ved uke 16	(BE READY) NCT03410992 (fase 3)	Avsluttet desember 2018.
Voksne med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis (n=570)	Bimekizumab eller ustekinumab (aktiv komparator)	Placebo	Andel studiedeltakere som oppnådde en 90 % eller større forbedring fra baseline i PASI-score (oppnådde PASI-90 respons) ved uke 16	(BE VIVID) NCT03370133 (fase 3)	Avsluttet desember 2019.
Voksne med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis (n=743)	Bimekizumab eller sekukinumab (aktiv komparator)	Placebo	PASI100 respons ved uke 16.	(BE RADIANT). NCT03536884 (fase 3)	Avsluttet september 2019
Voksne med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis (n=1355)	Bimekizumab, subkutan injeksjonsbehandling	NA	Antall behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) justert etter varighet av eksponering av studielegemiddelet, i opptil 160 uker.	(BE BRIGHT) NCT03598790 (fase 3)	Estimert avsluttet desember 2022
Voksne, med moderat til alvorlig kronisk plakkpsoriasis (n=480)	Bimekizumab eller adalimumab (aktiv komparator)	Placebo	PASI90 respons ved uke 16	(BE SURE) NCT03412747 (fase 3)	Avsluttet februar 2020

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Behandlingsmetoder som omfatter samme eller tilsvarende indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2016_056 , ID2018_068 , ID2016_051 , ID2017_065 , ID2015_055 , ID2019_130 , ID2018_130 , ID2015_004 , ID2020_011 og ID2017_102).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9,10).
Metodevarsel	Det foreligger minst fire relevante metodevarsler for samme indikasjon (se LM nr 031 2016 , LM nr 026 2016 , LM nr 083 2017 og LM nr 098 2018).

4. Referanser

1. Specialist pharmacy service, SPS. Bimekizumab. [Hentet 13.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/bimekizumab/>
2. Norsk legemiddelhandbok. T16.4 Psoriasis. [Hentet 13.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T16.4/Psoriasis>
3. Norsk elektronisk legehåndbok, NEL. Psoriasis. [Hentet 13.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/psoriasis/>
4. Psoriasis- og eksemforbundet. Hudportalen. Typer psoriasis. [Hentet 13.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.hudportalen.no/psoriasis/typer-psoriasis>
5. 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
6. Felleskatalogen. [Hentet 14. august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/>
7. LIS-2006a og 2006b TNF BIO. Legemidler mot betennelsessykdommer i ledd, tarm og hud – 2006a: Perioden 01.02.2020 - 31.01.2022 for virkestoff med biotilsvarende konkurranse 2006b: Perioden 01.02.2020 – 31.01.2021 for patenterte legemidler. Sykehusinnkjøp HF. [Hentet 13.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/TNF%20BIO%20anbefalinger%202020%20nord%20og%20s%C3%B8r-%C3%B8st.pdf>
8. Blauvelt A, Chiricozzi A and Efst B. Bimekizumab. Current Dermatology Reports 9; 36–42 (2020) <https://link.springer.com/article/10.1007/s13671-020-00286-2>
9. Bimekizumab for treating moderate to severe chronic plaque psoriasis (ID2692). London: National Institute for Health and Care Excellence. [Hentet 16.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10649/documents>
10. Sbidian E, et al. (2017). Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev. [Hentet 16.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011535.pub2/full>
11. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda of CHMP written procedure* 17-20 August 2020. European Medicines Agency (EMA). [Hentet 16.11.2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-17-20-august-2020-written-procedure_en.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_013

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:

Nytt virkestoff, finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene 1.3.2021, SC injeksjon

Saksnummer 023-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_014 Filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: tablett.
- Filgotinib er en Janus kinase (JAK)-hemmer.
- Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarmsykdom som rammer tykktarm og endetarm med varierende utbredelse.
- Prevalensen er ca. 2-3 per 1000 personer og insidensen er ca. 14 per 100.000 per år i Norge. Anslås at ca. 15.000 individer har denne sykdommen i Norge.
- Identifisert to fase III studier hvor en er avsluttet i mars 2020 og den andre forventet avsluttet desember 2023.
- Legemiddelverket 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 (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for metodevurdering.

Helse Midt Norge RHF (hele innspillet vedlagt):

Faglig innspill: Har ingen klinisk erfaring med metoden, men brukes i forskningslaboratoriet som Jak1-hemmer. Det er klinisk behov for metoden og slik det ser ut pt. som et alternativ ved behandlingssvikt inkl. biologisk behandling. Tofacitinib er tilgjengelig som behandling per i dag, men hemmer flere Jak-reseptorer og har potensielt alvorlige bivirkninger. Metoden er aktuell for pasienter som ikke kan/vil gå videre til kirurgisk behandling der hvor adekvat biologisk behandling ikke har hatt eller har tapt effekt. Enkel administrasjon, peroral.

Samlet vurdering / prioritering: Forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.20.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Filgotinib (Jyseleca) til behandling av ulcerøs kolitt			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1,2).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L04AA05 Virkestoffnavn: Filgotinib Handelsnavn: Jyseleca Legemiddelform: tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Gilead Sciences (2).	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Mage- og tarmsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Ethiske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Kostnadseffektivitet ☐ Annet Kommentar:	

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarmsykdom som rammer tykktarm (kolon) og endetarm (rektum) med varierende utbredelse. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele tykktarmen. Forløpet er som oftest svingende, men kan også være kontinuerlig, og med varierende alvorlighetsgrad. Sykdommen forårsaker blant annet sårdannelse i tarmens slimhinne som gir blødninger, samt produksjon av slim og puss. Dette bidrar til symptomer som blodig og slimet diaré, magesmerter, hyppig avføring og nedsatt allmenntilstand. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer (f. eks. leddsmerter, leverbetennelse, øyebetennelse og hudutslett). Debutalder, sykdomsutbredelse og -aktivitet påvirker prognosen. Det er ikke avklart hva som forårsaker tilstanden, men ulcerøs kolitt regnes som en autoimmun sykdom. Årsaken til ulcerøs kolitt kan også være delvis genetisk. Tidligere så man at pasienter med ulcerøs kolitt hadde økt risiko for å utvikle tykktarmskreft, men med dagens behandlinger ser det ut til at denne risikoen er noe redusert. Ulcerøs kolitt kan ha stor innvirkning på livet til den som rammes (betydelig redusert livskvalitet), og behandling av tilstanden er derfor viktig. Ulcerøs kolitt påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre kan utvikle sykdommen. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. Prevalensen er ca. 2-3 per 1 000 personer og insidensen er ca. 14 per 100 000 per år i Norge. Det anslås at ca. 15.000 individer har denne sykdommen i Norge (3-6).

Dagens behandling

Legemiddelbehandlingen avhenger av sykdomsaktivitet og -utbredelse, og har som mål å gi rask symptomlindring og kontroll av betennelsen. Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall. Behandlingen må individualiseres. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen vil trenge kirurgisk behandling (fjerner deler av eller hele tykktarmen).

Ved milde former for ulcerøs kolitt benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) (mesalazin, olsalazin, balsalazid), ev. med tillegg av lokalt virkende kortikosteroid (budesonid). Ved uttalte symptomer kan kortvarige kurer med peroral glukokortikoid-behandling (prednisolon) være indisert. Intermitterende glukokortikoid- eller mesalazin-klyster/stikkpiller kan brukes enten alene eller samtidig med peroral medisiner. Intravenøs glukokortikoid-behandling er også brukt ved alvorlige tilfeller. Ved manglende respons på glukokortikoid-behandling eller glukokortikoid-avhengig sykdom (oppbluss under nedtrapping eller umiddelbart etter seponering) vurderes oppstart av behandling med en TNF-alfa-hemmer (adalimumab, golimumab, infliksimab), interleukinhemmer (ustekinumab), og/eller azatioprin. For å forebygge immunreaksjoner anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin eller metotreksat ved oppstart (>6 måneder). Vedolizumab er et behandlingsalternativ ved utilstrekkelig effekt (primær non-respons), tap av effekt eller intoleranse overfor TNF-alfa-hemmere. Ciklosporin har vært brukt og er et alternativ ved alvorlig kolitt, men det er knyttet mye bivirkninger til behandlingen, og residivrisiko er høy ved seponering (3-7).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til behandling av bl.a. ulcerøs kolitt (LIS-2006 TNF BIO) (se www.sykehusinnkjop.no).

Virkningsmekanisme	Filgotinib er en Janus kinase (JAK)-hemmer. JAK er intracellulære enzymer som overfører signaler som oppstår ved interaksjon mellom cytokiner eller vekstfaktorer og reseptorer på cellemembranen. Det er fortrinnsvis aktiviteten til JAK1 som blir hemmet av filgotinib. JAK1 er viktig for å mediere inflammatoriske cytokinsignaler, som bl.a. er involvert i inflammasjon ved ulcerøs kolitt (7).
Tidligere godkjent indikasjon	Filgotinib (Jyseleca) er allerede godkjent til behandling av moderat til alvorlig aktiv revmatoid artritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, eller som er intolerant overfor, ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARD). Filgotinib kan brukes som monoterapi eller i kombinasjon med metotreksat (7).
Mulig indikasjon	Behandling av aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter (2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk studie (SELECTION1), som oppsummert under. SELECTION1-studien er en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie bestående av to deler/faser; en induksjonsfase (10 uker) og en påfølgende vedlikeholdsfase (opp til 58 uker). SELECTIONLTE-studien er en langtidsforlengelsesstudie der pasientene enten fortsetter med den behandlingen som de hadde i hovedstudien (blindet behandling) og/eller mottar åpen behandling (ulike kriterier gjelder, og avhengig av når hovedstudien blir avblinset).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) 18-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt, som tidligere har respondert utilstrekkelig på, eller har mistet responsen på, eller er intolerante overfor behandling med enten kortikosteroider, immunmodulatorer, TNF α -antagonister eller vedolizumab (n=1351)	Filgotinib 100 mg Filgotinib 200 mg	Placebo	Del 1 (induksjonsfasen): andel pasienter med klinisk remisjon ved uke 10 i studien Del 2 (vedlikeholdsfasen): andel pasienter med klinisk remisjon ved uke 58 i studien	NCT02914522; EudraCTnr 2016-001392-78; GS-US-418-3898; SELECTION1; Fase III	Studien er avsluttet (mars 2020)
Pasienter (kvinner og menn) ≥ 18 år med ulcerøs kolitt, som tidligere har deltatt i hovedstudien nevnt over (protokoll GS-US-418-3898) (n=1173)	Filgotinib 100 mg Filgotinib 200 mg	Placebo	Sikkerhetsprofil (bivirkninger) ved langtidsbehandling (opp til 336 uker totalt) Effektdata er kun et sekundært utfallsmål i denne studien (endring i Mayo Clinic Score fra baseline opp til 336 uker totalt)	NCT02914535; EudraCTnr 2016-002765-58; GS-US-418-3899 SELECTIONLTE; Fase III	Forventet avsluttet desember 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden har nylig vært til nasjonal metodevurdering, men med en annen indikasjon (revmatoid artritt). Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2020_005). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (ulcerøs kolitt) har vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se Nye metoder ID2014_037; ID2018_029 og ID2019_037).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (8-10). - Det er registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering (11).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,12).

4. Referanser

1. Filgotinib: Jyseleca - Ulcerative colitis (UC). Specialist Pharmacy Service, SPS. (06.11.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/filgotinib/>
2. EMA: Jyseleca – filgotinib - EMEA/H/C/005113/II/0001. (09.11.2020). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
3. Ulcerøs kolitt. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Oppdatert 13.01.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt/>
4. Ulcerøs kolitt. Norsk helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 11.11.2019). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
5. Ulcerøs kolitt. Helsebiblioteket.no. (Publisert 07.10.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/ulceros-kolitt>
6. Ulcerøs kolitt (T12.6.1). Norsk legemiddelhåndbok. (Oppdatert 06.03.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>
7. Preparatomtale (SPC): Jyseleca (filgotinib). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_no.pdf
8. Lucaci LA, Seicean R, Seicean A. Small molecule drugs in the treatment of inflammatory bowel diseases: which one, when and why? - a systematic review. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2020;32(6):669-677. doi: 10.1097/MEG.0000000000001730. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/9a21b30eae5ef628b07f8488add829e7ac1f0187>
9. Olivera P, Lasa J, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2020;158(6):1554-1573.e12. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/b53e348fc392f0cc2e300203f3f4f7c890329f2e>
10. Ma C, Lee JK, Mitra AR, Teriaky A, Choudhary D, Nguyen TM, Vande Casteele N, Khanna R, Panaccione R, Feagan BG, Jairath V. Systematic review with meta-analysis: efficacy and safety of oral Janus kinase inhibitors for inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(1):5-23. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/d2ae22d8a45d3e86538bee9ef17632c72135f10c>
11. Filgotinib for treating moderately to severely active ulcerative colitis [ID3736]. Proposed [GID-TA10600]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (20.08.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10600/documents>
12. Filgotinib for moderately to severely active ulcerative colitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12986. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/filgotinib-for-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2020_014 Filgotinib	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	En del,vær involvert tidligere
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	En del – jobber Mye med psaientgruppen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja !
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja !
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Lite/ikke kjennskap til andre nå
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	-

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bjørn Moum	Overlege professor	OUS

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_014 Filgotinib til behandling av ulcerøs colitt	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen klinisk erfaring, brukes i forskningslaboratoriet som Jak1 hemmer.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, slik det ser ut pt som et alternativ ved behandlingssvikt inkl biologisk behandling.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Tofacitinib er tilgjengelig men hemmer flere Jak-reseptorer og har potensielt alvorlige bivirkninger
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	
Generell tilbakemelding fra kliniker	Aktuelt for pasienter som ikke kan/vil gå videre til kirurgisk behandling der hvor adekvat biologisk behandling ikke har hatt eller har tapt effekt. Enkel administrasjon, peroral.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Arne Kristian Sandvik	Professor/overlege	St Olavs hospital/NTNU

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Forenklet vurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_014

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 1.4.20 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, endrer ikke finansieringsansvar, peroral

Saksnummer 024-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_015 Mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i USA og er under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning i penn/sprøyte.
- Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som binder humant interleukin-5 med høy affinitet og selektivitet. (Interleukinhemmer).
- Eosinofil Granulomatose med polyangitt (EGPA), tidligere kalt Churg-Strauss vaskulitt, er en sjelden blodårebetennelse (vaskulitt) som angriper små og mellom-store blodårer i forskjellige organer, men særlig luftveier og nerver.
- Antallet personer med EGPA i Sverige er beregnet til 14 tilfeller per million (prevalens), noe som betyr ca. 70 personer har denne sykdommen i Norge.
- Identifisert en fase III studie (fra 2016) hvor det foreligger resultater.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

Innspill firma GSK – produsent (hele innspillet er vedlagt):

- Overlevelsen har økt betraktelig etter at systemiske kortikosteroider (SKS) og immunsuppressiva ble tatt i bruk, men tilbakefallsraten er fortsatt høy.
- Med Nucala er det flere pasienter som går i remisjon sammenliknet med kun SKS og som i tillegg kan redusere behovet for steroider og med reduserte antall tilbakefall.
- MT forventes november 2021.
- I NOSVAR registeret ved Rikshospitalets revmatologiske seksjon er 44 pasienter med EGPA registeret pr. 2019. Av disse igjen er det angivelig pr juni 2020 ca 10 pasienter ved Rikshospitalet som ble behandlet med Nucala da de har astma med lungemanifestasjoner av EGPA som er identiske med diagnosen alvorlig eosinofil astma.
- Disse 10 utgjør 22,73 % av de 44 registrerte EGPA pasientene i NOSVAR-registeret. Det er vanskelig for oss å anslå hvor mange ytterligere pasienter som eventuelt vil motta Nucala når denne indikasjonen etter hvert blir godkjent.
- Med bakgrunn i de lave forventede pasienttallene for denne indikasjonen har GSK besluttet å ikke utarbeide helseøkonomisk dokumentasjon til anvendelse for løp C og kan derfor kun levere dokumentasjon på effekt, sikkerhet og kostnader. GSK foreslår løp D for denne metoden.

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:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2018.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA)			
1.1 Oppsummering Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har MT i USA, og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden er tilkjent orphan drug designation i USA (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2).			
1.2 Kort om metoden ATC-kode: R03DX09 Virkestoffnavn: Mepolizumab Handelsnavn: Nucala Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning i penn/sprøyte MT-søker/innehaver: GlaxoSmithKline (5)	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.6 Fagområde Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer; Immunologiske sykdommer; Lunge- og luftveissykdommer;
1.7 Bestillingsanbefaling Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering ☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

EGPA er en sjelden systemisk, nekrotiserende vaskulitt med affeksjon av flere organsystemer. Ca. 60 % av pasientene har nevrologiske utfall som også kan være tidlig manifestasjon av syndromet (3). Etiologien er ukjent. Tre forskjellige klinisk-patologiske syndromer er identifisert og omfatter samlet de vanligste undergruppene som påvirker små og mellomstore arterier: eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA), granulomatose med polyangitt (GPA) og mikroskopisk polyangitt (MPA), hvorav EGPA er den sjeldneste formen av disse. EGPA er også kjent som Churg-Strauss syndrom. Diagnosen er assosiert med astma og eosinofili. 60 % av pasientene har nevrologiske utfall (4).

I en epidemiologisk undersøkelse utført i 1995 ble det funnet en årlig insidens av Churg-Strauss' syndrom på omtrent 2,4 tilfeller per million. I NOSVAR-registeret ved Rikshospitalets revmatologiske seksjon er 44 pasienter med Churg-Strauss syndrom registrert (4). Antallet pasienter med EGPA i Sverige er beregnet til 14 tilfeller per million (prevalens), noe som betyr at omtrent 70 personer har denne sykdommen i Norge. Syndromet kan opptre i alle aldre, men finnes muligens ikke hos spedbarn (3).

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA). EGPA behandles hovedsakelig hos revmatologiske avdelinger, eller ved andre spesialavdelinger avhengig av hvilke organmanifestasjon som er mest kompliserende. Behandling er ført og fremst gitt som medikamenter hvor antiinflammatoriske og immundempende effekter tilsiktes (4).

Virkningsmekanisme

Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG1, kappa), som binder humant interleukin-5 (IL-5) med høy affinitet og selektivitet. IL-5 er det viktigste cytokinet ansvarlig for vekst og differensiering, rekruttering, aktivering og overlevelse av eosinofile granulocytter (en type hvite blodlegemer). Mepolizumab blokkerer binding av IL-5 til alfakjeden av IL-5- reseptorkomplekset uttrykt på overflaten av eosinofile celler slik at produksjon og overlevelse av cellene reduseres (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Tilleggsbehandling ved alvorlig, refraktær, eosinofil astma hos voksne, ungdom og barn ≥ 6 år (5).

Mulig indikasjon

Behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA) (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase III-studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne med relapserende eller refraktær eosinofil granulomatose med polyangitt som mottar standard støttebehandling N=136	Mepolizumab 300 mg hver 4 uke, i kombinasjon med standard støttebehandling.	Placebo, i kombinasjon med standard støttebehandling.	Primærutfallsmål: - Total remisjonstid - Antall pasienter som oppnår remisjon	NCT02020889 Fase III	Foreligger (September 2016)

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med en annen indikasjon, har gjennomgått en hurtig metodevurdering (NyeMetoder ID2016_089)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (NIHR HSRIC ID9670).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Services (hentet 02.11.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/mepolizumab/>
2. European Medicines Agency (EMA), CHMP november 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
3. Store medisinske leksikon (Oppdatert 28.10.2018). Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/eosinofil_granulomatose_med_polyangiitt
4. Vaskulitt, dr.med Øyvind Palm (hentet 11.11.2020). Tilgjengelig fra: <https://vaskulitt.no/churg-strauss-vaskulitt-gpe/>
5. Preparatomtale, Nucala. (Hentet 06.11.2020). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_015
Metodens tittel:	Mepolizumab (Nucala) til behandling av eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Marianne Klausen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GSK
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	marianne.x.klausen@gsk.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA), tidligere kjent som Churg-Strauss syndrom, er en sjelden vaskulitt som angriper små – og mellomstore blodårer i ulike organer, særlig i hud, luftveier og perifere nerver. Astma og eosinofili er karakteristisk for sykdommen. Overlevelsen har økt betraktlig etter at systemiske kortikosteroider (SKS) og immunsuppressiva ble tatt i bruk, men tilbakefallsraten er fortsatt høy. (Vaskulitt.no, Nguyen Y, 2018) Med Nucala er det flere pasienter som går i remisjon sammenlignet med kun SKS og som i tillegg kan redusere behovet for steroider og med reduserte antall tilbakefall. I NOSVAR-registeret ved Rikshospitalets revmatologiske seksjon er 44 pasienter med EGPA registrert pr 2019.

EGPA-pasienter som vurderes for biologisk behandling opplever gjentatte oppbluss av sykdommen eller har en behandlingsrefraktær sykdom tross høye doser systemiske kortikosteroider (SKS).

European League Against Rheumatism (EULAR) rapporterer at tilbakefallsraten for EGPA-pasienter etter ett og to år ligger på henholdsvis 10-27 % og 15-35 %. ([Mukhtyar C, 2007](#))

I henhold til kliniker ved Rikshospitalet var det pr juni 2020 ca 10 pasienter ved Riks hospitalet som ble behandlet med Nucala da de har astma med lungemanifestasjoner av EGPA som er identiske med diagnosen alvorlig eosinofil astma.

Disse 10 utgjør 22,73 % av de 44 registrerte EGPA pasientene i NOSVAR-registeret. Det er vanskelig for oss å anslå hvor mange ytterligere pasienter som eventuelt vil motta Nucala når denne indikasjonen etter hvert blir godkjent.

Med bakgrunn i de lave forventede pasienttallene for denne indikasjonen har GSK besluttet å ikke utarbeide helseøkonomisk dokumentasjon til anvendelse for løp C og kan derfor kun levere dokumentasjon på effekt, sikkerhet og kostnader. GSK foreslår løp D for denne metoden.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja, til alvorlig eosinofil astma
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Siden 1. mars 2016.
Hvor er eventuelt metoden i bruk: Sykehus/privatpraktiserende spesialister

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Det er forventet at Nucala vil bli indisert som tilleggsbehandling hos pasienter ≥ 6 år med Eosinofil Granulomatose med polyangitt (EGPA).

Eosinofil granulomatose med polyangitt (EGPA), tidligere kjent som Churg-Strauss syndrom, er en sjelden vaskulitt som angriper små – og mellomstore blodårer i ulike organer, særlig i hud, luftveier og perifere nerver. Astma og eosinofili er karakteristisk for sykdommen. Overlevelsen har økt betraktlig etter at systemiske kortikosteroider (SKS) og immunsuppressiva ble tatt i bruk, men tilbakefallsraten er fortsatt høy. ([Vaskulitt.no](#), [Nguyen Y, 2018](#))

I NOSVAR-registeret ved Rikshospitalet revmatologiske seksjon er 44 pasienter med EGPA registrert pr 2019.

Insidensen av EGPA er beregnet til 0,5 (Tromsø) - 3,1 (Norwich, UK) pr. million innbyggere pr. år ([Watts R, 2001](#)). Det tilsvarer 3-15 nye tilfeller i Norge hvert år.

Prevalensen av EGPA i Sverige er beregnet til 14 pr million innbyggere, noe som i Norge vil tilsvare en prevalens på ca 70 personer ([Mohammad AJ, 2007](#))

I henhold til kliniker ved Rikshospitalet var det pr juni 2020 ca 10 pasienter ved Rikshospitalet som ble behandlet med Nucala da de har astma med lungemanifestasjoner av EGPA som er identiske med diagnosen alvorlig eosinofil astma. Ved EGPA er symptomer fra lunger og hud vanligst og pasienten har ofte en mangeårig forhistorie med astma og allergi som har blitt verre (etter hvert som sykdommen utvikler seg).

EGPA-pasienter som vurderes for biologisk behandling opplever gjentatte oppbluss av sykdommen eller har en behandlingsrefraktær sykdom tross høye doser systemiske kortikosteroider (SKS). EGPA-pasienter som er stabile på lave doser SKS vurderes ikke for biologisk behandling.

European League Against Rheumatism (EULAR) rapporterer at tilbakefallsraten for EGPA-pasienter etter ett og to år ligger på henholdsvis 10-27 % og 15-35 %. ([Mukhtyar C, 2007](#))

De 10 pasientene som pr juni 2020 mottar biologisk behandling i form av Nucala på Rikshospitalet utgjør 22,73 % av de 44 registrerte EGPA pasientene i NOSVAR-registeret. Det er vanskelig for oss å anslå hvor mange ytterligere pasienter som eventuelt vil motta Nucala når denne indikasjonen etter hvert blir godkjent.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Først og fremst systemiske kortikosteroider (SKS), noe som medfører betydelige bivirkninger.

Ved manglende effekt av SKS eller mer alvorlig sykdom brukes høydosert SKS i kombinasjon med immunsuppressiva.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICO)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer?

Med Nucala er det flere pasienter som går i remisjon sammenlignet med kun SKS og som i tillegg kan redusere behovet for steroider og med reduserte antall tilbakefall.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

Nei, MT forventes i november 2021.

10. Andre kommentarer

Til orientering: Med bakgrunn i de lave forventede pasienttallene for denne indikasjonen har GSK besluttet å ikke utarbeide helseøkonomisk dokumentasjon til anvendelse for løp C og kan derfor kun levere dokumentasjon på effekt, sikkerhet og kostnader.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Vi er produsent av legemidlet og har følgelig økonomiske interesser i saken.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_015

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 1.1.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, orphan drug

Saksnummer 025-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_016 Mepolizumab (Nucala) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det EMA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning i penn/sprøyte
- Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som binder humant interleukin-5 med høy affinitet og selektivitet. (Interleukinhemmer).
- Kronisk bihulebetennelse inndeles i tre hovedgrupper: uten nesepolypper, med nesepolypper og allergisk fungal bihulebetennelse, hvorav kronisk bihulebetennelse med nesepolypper utgjør om lag 20-33% av tilfellene.
- Dagens behandlingstilbud: Det er vanlig med langvarig lokalbehandling med glukokortikoider i form av nesespray eventuelt supplert med kortere kurer med systemisk glukokortikoidbehandling dersom lokalbehandling alene ikke er tilstrekkelig. Ved manglende effekt av dette kan kirurgisk behandling være aktuelt.
- Det foreligger resultater fra en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspillene vedlagt):

Helse Vest RHF:

Faglig innspill:

-Ser at metoden blir brukt på en del pasienter som også går til oppfølging ved lungepoliklinikk. Har erfaring med at noen av polyppasientene har blitt bedre etter at de har fått metoden derifra.

-Det er et klinisk behov for metoden, og den bør prioriteres for metodevurdering. Kan da få et supplement i tillegg til systemisk behandling med glukokortikoider. Vil kunne minske behovet for kirurgisk behandling.

-Annen kommentar: Bør vel også se på hvilken rolle anti IgE behandling kan ha på kronisk rhinittgruppen, og komme med en klar anbefaling også der.

- **Samlet vurdering/prioritering:** Nasjonal metodevurdering kan være aktuelt om kunnskapsgrunnlaget er tilstrekkelig.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

- Har litt klinisk erfaring med bruk av anti IL- 5 til behandling av pasienter som har nesepolypose og vanskelig astma. Det er lungeavdelingen som har startet behandlingen.
- Det er et klinisk behov for metoden. Det ser ut til at pasienter med alvorlig residiverende nesepolypose og astma som ikke responderer på vanlig behandling kan ha nytte av biologiske medikamenter.
- Metoden bør prioriteres for metodevurdering og det foreligger dokumentasjon som kan være relevant i denne sammenheng. Henviser til klare retningslinjer fra siste «European Position Paper on Rhinosinusitis» (EPOS 2020) på hva de som skal mota denne type legemidler bør ha forsøkt først.
- Henviser også til at det i EPOS er gitt GRADE recommendation 1a for dupilumab (anti IL 4 og anti IL-13), og GRADE recommendation 1b for mepolizumab.
- I enkelte alvorlige tilfeller med nesepolypper hos unge pasienter kan det være aktuelt å starte opp med anti IL-5/anti IL-4/13 før alvorlig astma får utviklet seg.
- Andre relevante forhold: Tror det er lurt og gjennomføre kirurgisk fjerning av nesepolyppene før man begynner med behandling. Er usikker hvor lenge pasientene skal bruke medikamentene og om vanlig lokal behandling skal fortsette.
- Enkelte pasienter med astma og nesepolypose trenger medikamentene, men først etter at tradisjonell behandling er utprøvd og uten tilfredsstillende effekt.
- **Samlet vurdering/prioritering:** Hurtig metodevurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes p.t.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2018. (Ble overført fra Folketrygden.)

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Mepolizumab (Nucala) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (CRSwNP)			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: R03DX09 Virkestoffnavn: Mepolizumab Handelsnavn: Nucala Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning i penn/sprøyte MT-søker/innehaver: GlaxoSmithKline (5)	☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Øre-, nese-, halssykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling		1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering	
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:		☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☐ Juridiske konsekvenser ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☐ Etske vurderinger ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Organisatoriske konsekvenser ☒ Kostnadseffektivitet ☐ Annet Kommentar:	

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. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](#). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk bihulebetennelse (kronisk rhinosinusitt) kjennetegnes av vedvarende inflammasjon i bihulene over lengre tid, og ledsages ofte av symptomer som tett nese, sekret, smerter og ubehag i ansiktet, samt tap av luktesans. Forandringer i bihulenes slimhinner og dårlige kommunikasjonsforhold mellom nese og bihuler over tid kan bl.a. følge av gjentatte akutte bihulebetennelser (ofte forårsaket av en bakteriell infeksjon i øvre luftveier), allergi eller permanente hindringer som skjev neseskillevegg eller nesepolypper (2,3). Nesepolypper er en utposing av betente og hovne slimhinner i nese eller bihuler. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, men kronisk bihulebetennelse oppgis å ha en prevalens på rundt 5% i Sentral-Europa. Kronisk bihulebetennelse inndeles i tre hovedgrupper: uten nesepolypper, med nesepolypper og allergisk fungal bihulebetennelse, hvorav kronisk bihulebetennelse med nesepolypper utgjør om lag 20-33% av tilfellene. Samtidig astma, særlig når det gjelder pasientgruppen med nesepolypper, er ofte observert (3).

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for kronisk rhinosinusitt. Behandlingsmålet ved kronisk bihulebetennelse med polypper er å redusere den generelle betennelsesreaksjonen samt redusere størrelsen på, eller eliminere, polyppene. Det er vanlig med langvarig lokalbehandling med glukokortikoider i form av nesespray (budesonid, flutikason, mometason eller triamcinolon), eventuelt supplert med kortere kurer med systemisk glukokortikoidbehandling dersom lokalbehandling alene ikke er tilstrekkelig. Ved manglende effekt av dette kan kirurgisk behandling være aktuelt (4).

Virkningsmekanisme

Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG1, kappa), som binder humant interleukin-5 (IL-5) med høy affinitet og selektivitet. IL-5 er det viktigste cytokinet ansvarlig for vekst og differensiering, rekruttering, aktivering og overlevelse av eosinofile granulocytter (en type hvite blodlegemer). Mepolizumab blokkerer binding av IL-5 til alfakjeden av IL-5- reseptorkomplekset uttrykt på overflaten av eosinofile celler slik at produksjon og overlevelse av cellene reduseres (5).

Tidligere godkjent indikasjon

Tilleggsbehandling ved alvorlig, refraktær, eosinofil astma hos voksne, ungdom og barn ≥ 6 år (5).

Mulig indikasjon

Behandling av voksne pasienter med kronisk bihulebetennelse med nesepolypper (1).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en randomisert, dobbeltblindet fase III-studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne med bilaterale nesepolypper og som har hatt minst ett kirurgisk inngrep for å fjerne nesepolypper de siste 10 årene N=413	Mepolizumab 100 mg subkutant hver fjerde uke i 52 uker, samt standard støttebehandling og nesepolypper med mometasone furoate	Placebo, samt standard støttebehandling og nesepolypper med mometasone furoate	Primærutfallsmål: - Endring fra baseline for antall og størrelse på nesepolypper Sekundære utfallsmål: - Tid til nesekirurgi	NCT03085797 Fase III	Desember 2019

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med en annen indikasjon, har gjennomgått en hurtig metodevurdering (NyeMetoder ID2016 089). - Det er en annen behandlingsmetode, som omfatter samme indikasjon, som er foreslått til hurtig metodevurdering (ID2019 068)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering i England (NICE – National Institute for Health and Care Excellence, ID3817)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (Metodevarsel LM nr 050 2019).

4. Referanser

1. European Medicines Agency (EMA), CHMP november 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
2. Bihulebetennelse; Store medisinske leksikon (oppdatert 25.04.2019). Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/bihulebetennelse>
3. Bihulebetennelse, kronisk; Norsk elektronisk legehåndbok (oppdatert 08.06.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/ore-nese-hals/tilstander-og-sykdommer/nese-og-bihuler/bihulebetennelse-kronisk/>
4. Kronisk rhinosinusitt; Norsk legemiddelhåndbok (oppdatert: 13.02.2017). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T11.1.2.2>
5. Preparatomtale, Nucala. (Hentet 06.11.2020). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill til Nye metoder

Nye metoder samler innspill fra fagmiljøer i RHF-ene for å hjelpe Bestillerforum RHF med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum RHF som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra fagpersoner med vekt på følgende spørsmål:

Metode ID2021_016 Mepolizumab (Nucala) til behandling av kronisk bihulebetennelse med nesepolypper	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ser at metoden blir brukt på en del av mine pasienter som også går til oppfølging ved lungepoliklinikk.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, fordi man da vil få et supplement til medikamentell behandling av CRSwNP i tillegg til systemisk beh med glukokortikoider. Vil kunne minske behovet for kir.behandling.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Klinisk erfaring med at noen av polypasientene blir bedre etter at de har fått NUcala ved lungepoliklinikken.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Viser til over.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Vet ikke.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Man bør vel også se på hvilken rolle anti IgE behandling kan ha på kronisk rhinittgruppen, og komme med en klar anbefaling også der.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	-

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Einar Solheim	overlege	Ønh avd, Førde sentralsjukehus

Samlet vurdering/prioritering (fylles ut av RHF-koordinator)

Nasjonal metodevurdering kan være aktuelt om kunnskapsgrunnlaget er tilstrekkelig.
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_016

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 1.1.2018 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, ny indikasjon endrer ikke total finansieringsansvar

Saksnummer 026-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_017 Mepolizumab (Nucala) til behandling av hypereosinofilt syndrom. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det EMA. Har MT i USA.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske, oppløsning i penn/sprøyte
- Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som binder humant interleukin-5 med høy affinitet og selektivitet. (Interleukinhemmer).
- Hypereosinofile syndromer (HES) er en heterogen gruppe av tilstander med ulike etiologier og atskillige kliniske forløp og prognoser. Hypereosinofilt syndrom kjennetegnes av langvarig eosinofili i blod samt symptomer og tegn på affeksjon av ulike organsystemer som hjertet, sentralnervesystemet, mage-tarm-kanalen, etc.
- Forekomsten antas å ha en årlig insidens på 0,036/100000, men mistenker underestimering grunnet underrapportering.
- Dagens behandlingstilbud: Avhengig av i hvilken grad kritiske organfunksjoner (hjerne, lunger, CNS osv.) er truet av hypereosinofili. Kortikosteroider er potente anti-eosinofile midler og er førstelinjen i behandlingen av alle former for HES.
- Det foreligger resultater fra tre fase III-studier, og minst en av disse er randomisert, placebokontrollert og dobbeltblindet.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill firma GSK – produsent (hele innspillet vedlagt)

- Behandling i dag består først og fremst systemiske kortikosteroider. Hos noen pasienter prøver man andre medikamenter som hydroxyurea, interferon-alfa og imatinib. Ved den arvelige typen av HES er imatinib førstevalg.
- Behandlingen kan bli steroidesparende for en signifikant andel av pasienter som står på høye doser kortikosteroider med påfølgende uheldige bivirkninger.
- Hvis man bruker internasjonale prevalenstall på 0,001% tilsvarer dette ca 50 pasienter i Norge.
- Med bakgrunn i de lave forventede pasienttallene for denne indikasjonen har GSK besluttet å ikke utarbeide helseøkonomisk dokumentasjon til anvendelse for løp C og kan derfor kun levere dokumentasjon på effekt, sikkerhet og kostnader. GSK foreslår løp D for metoden.
- MT forventes i november 2021.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg (hele innspillene vedlagt):

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes p.t.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.01.2018. (Ble overført fra Folketrygden.)

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Mepolizumab (Nucala) til behandling av hypereosinofilt syndrom (HES)

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter en indikasjonstvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men har MT i USA. I USA er metoden tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom). Metoden er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (1, 2).

1.2 Kort om metoden ATC-kode: R03DX09 Virkestoffnavn: Mepolizumab Handelsnavn: Nucala Legemiddelform: Injeksjonsvæske, oppløsning i penn/sprøyte MT-søker/innehaver: GlaxoSmithKline (6)	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.6 Fagområde Blodsykdommer
1.7 Bestillingsanbefaling Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering ☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvenser ☐ Etske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

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. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på [nyemetoder.no](https://www.fhi.no/mednytt). For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](#).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hypereosinofile syndromer (HES) er en heterogen gruppe av tilstander med ulike etiologier og atskillige kliniske forløp og prognoser. Fellestrekk for alle er laboratoriefunnet hypereosinofili. Hypereosinofilt syndrom (HES) er en myeloproliferativ tilstand karakterisert ved sterkt økt antall eosinofile granulocytter kombinert med forstørret milt og lever (3). Hypereosinofilt syndrom kjennetegnes av langvarig eosinofili i blod ($> 1\,500 \cdot 10^6/l$ i minst seks måneder) samt symptomer og tegn på affeksjon av ulike organsystemer som hjertet, sentralnervesystemet, mage-tarm-kanalen, etc. (4).

Mild eosinofili forekommer hos 4-10% av pasienter som tar kontakt med primærhelsetjenesten, mens pasienter med HES ikke er så hyppig. Hypereosinofili kan ofte skyldes sekundære årsaker som legemiddelreaksjon og parasitter. Forekomsten antas å ha en årlig insidens på 0,036/100000, men man mistenker underestimering av HES-forekomsten grunnet underrapportering (5).

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonale behandlingsretningslinjer for hypereosinofile syndromer (HES). Det overordnede målet for behandlingen av HES er å begrense, og om mulig, oppheve endeorganskadene som oppstår grunnet hypereosinofili. Start av behandlingen er avhengig av i hvilken grad kritiske organfunksjoner (hjerte, lunger, CNS osv.) er truet av hypereosinofili. Kortikosteroider er potente anti-eosinofile midler og er førstelinjen i behandlingen av alle former for HES. Mistenker man for eksempel alvorlig pneumonitt, endomyokarditt eller tromboembolisme kan det haste med å starte med høydose steroider (vanlig dose for prednisolon er 1 mg/kg kroppsvekt) (5).

Virkningsmekanisme

Mepolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff (IgG1, kappa), som binder humant interleukin-5 (IL-5) med høy affinitet og selektivitet. IL-5 er det viktigste cytokinet ansvarlig for vekst og differensiering, rekruttering, aktivering og overlevelse av eosinofile granulocytter (en type hvite blodlegemer). Mepolizumab blokkerer binding av IL-5 til alfakjeden av IL-5- reseptorkomplekset uttrykt på overflaten av eosinofile celler slik at produksjon og overlevelse av cellene reduseres (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Tilleggsbehandling ved alvorlig, refraktær, eosinofil astma hos voksne, ungdom og barn ≥ 6 år (6).

Mulig indikasjon

Behandling av hypereosinofilt syndrom (HES) (2).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en randomisert, placebokontrollert, dobbeltblindet fase III-studie:

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med hypereosinofilsk syndrom (HES) N=86	Mepolizumab 750 mg intravenøst	Placebo	Hovedutfallsmål: - Andelen pasienter som oppnår en daglig prednisonedose på $\leq$ 10mg i en periode på 8 sammenhengende uker	NCT00086658 Fase III	Foreligger Mai 2006
Pasienter $\geq$ 12 år med hypereosinofilsk syndrom (HES) N=108	Mepolizumab 300 mg subkutan hver 4 uke, i tillegg til pasientens standardbehandling	Placebo, i kombinasjon med 5 mg prednisolon eller prednison	Hovedutfallsmål: - Prosentandel av pasienter som opplever en HES-oppblussing, eller som trakk seg fra studien innen 32 uker	NCT02836496 Fase III	Foreligger August 2018
Pasienter $\geq$ 12 år med hypereosinofilsk syndrom (HES) som fullførte studien NCT02836496 (uavhengig av om de mottok mepolizumab eller placebo) N=102	Mepolizumab 100 mg subkutan hver fjerde uke, med totalt 5 doser i løpet av en 20 ukersperiode	-	Hovedutfallsmål: - Antall pasienter med vanlige ($\geq$ 3%) ikke-alvorlige bivirkninger Sekundært utfallsmål: - Antall pasienter med alvorlige bivirkninger	NCT03306043 Fase III (enarmet studie)	Foreligger Desember 2019

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med en annen indikasjon, har gjennomgått en hurtig metodevurdering (NyeMetoder ID2016_089).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant internasjonalt metodevarsel (NIHR NIHRIO ID:20556)

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Services (hentet 02.11.2020). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/mepolizumab/>
2. European Medicines Agency (EMA), CHMP november 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
3. Store medisinske leksikon (oppdatert 12.10.2016). Tilgjengelig fra: https://sml.snl.no/hypereosinofilt_syndrom
4. Tidsskriftet, Den Norske Legeforening (18.02.2011). Tilgjengelig fra: <https://tidsskriftet.no/2011/02/oversiktsartikkel/eosinofil-gastroenteritt>
5. Norsk Gastroenterologisk Forening, årgang 27, nr. 3, oktober 2020. Tilgjengelig fra: https://issuu.com/brataas/docs/ngf-nytt_3_2020?fr=sODI0MDIxMjgwNzA
6. Preparatomtale, Nucala. (Hentet 11.11.2020). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_no.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Nye metoder: Innspill til metoder (forslag/metodevarsler/oppdrag)

Alle har anledning til å komme med tilleggsopplysninger til en metode som er foreslått for nasjonal metodevurdering. Det er ønskelig at innspill kommer inn så tidlig som mulig i prosessen, fortrinnsvis før behandling i Bestillerforum RHF.

Bruk dette skjemaet for å gi innspill til forslag, metodevarsler og oppdrag. På nyemetoder.no vil nye forslag/metodevarsler ha statusen «Forslag mottatt/åpent for innspill» før behandling i Bestillerforum RHF. Utfylt skjema sendes nyemetoder@helse-sorost.no.

NB: Punkt 1-3 og 11 fylles ut av alle. Punkt 4-9 fylles ut avhengig av rolle og kjennskap til metoden.

Jeg er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet på nyemetoder.no (kryss av): ☒
Har du informasjon du mener ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.

Jeg har fylt ut punkt 11 nedenfor «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2021_017
Metodens tittel:	Mepolizumab (Nucala) til behandling av hypereosinofilsyndrom (HES)

*ID-nummer finner du på metodesiden på nyemetoder.no og har formen ID2020_XXX

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Marianne Klausen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	GSK
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	marianne.x.klausen@gsk.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Hypereosinofilt syndrom er en sjelden men alvorlig sykdom karakterisert ved hypereosinofili med påfølgende inflammasjon og organskade. Det er en ukjent insidens og prevalens i Norge da vi mangler registerdata. Insidensen antas å være lav med en årlig insidens på 0,036 pr 100000 men man mistenker underestimering av HES-forekomsten på grunn av underrapportering (Azrakhsh NA, 2020). Hvis man bruker internasjonale prevalenstall på 0,001% tilsvarer dette ca 50 pasienter i Norge. Ved bruk av mepolizumab kan man hos klinisk stabile pasienter som står på høydose systemiske steroider (20-60mg daglig) forvente å se en reduksjon av Prednisolon-dosen til 10mg eller mindre i mer enn 8 uker mens sykdommen forblir stabil (84 prosent i mepolizumab-

gruppen versus 43% i placebogruppen i vår fase 3 studie Rothenberg et. Al NEJM 2008). Behandlingen kan således bli steroidsparende for en signifikant andel av pasienter som står på høye doser kortikosteroider med påfølgende uheldige bivirkninger.

Med bakgrunn i de lave forventede pasienttallene for denne indikasjonen har GSK besluttet å ikke utarbeide helseøkonomisk dokumentasjon til anvendelse for løp C og kan derfor kun levere dokumentasjon på effekt, sikkerhet og kostnader. GSK foreslår løp D for metoden.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

4. Kjenner du til om metoden er i bruk i Norge i dag?

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: Ja, alvorlig eosinofil astma
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Siden 1. mars 2016
Hvor er eventuelt metoden i bruk: Sykehus/privatpraktiserende spesialister

5. Hvilken pasientgruppe i den norske spesialisthelsetjenesten er metoden aktuell for? (PICO)

Det er forventet at Nucala vil bli indisert til behandling av voksne pasienter med Hypereosinofilt syndrom (HES).

Pasienter med HES har vedvarende og markant overproduksjon av eosinofile celler. I tillegg infiltrerer eosinofile celler visse organer som gir inflammasjon og organskade. Dersom man ikke finner en annen forklaring på eosinofilien får pasienten diagnosen HES. Symptomene varierer veldig ut ifra hvilke organer som er affisert, men sykdommen assosieres med en eller flere av følgende: fibrose (lunge, hjerte, mage/tarm), trombose, hudaffeksjon, perifer eller sentral nevropati eller andre organmanifestasjoner (lever, bukspyttkjertel, nyre etc). I tillegg kan pasientene oppleve mer uspesifikke symptomer som feber, nattesvette, vekttap og slapphet. Hvis sykdommen forblir ubehandlet kan tilstanden gradvis forverres og den kan være livstruende. (Valent P, 2012)

Det er en ukjent insidens og prevalens i Norge da vi mangler registerdata. Insidensen antas å være lav med en årlig insidens på 0,036 pr 100000, men man mistenker underestimering av HES-forekomsten på grunn av underrapportering (Azrakhsh NA, 2020). Hvis man bruker internasjonale prevalenstall på 0,001% tilsvarer dette ca 50 pasienter i Norge.

6. Er du kjent med behandlingsalternativer til denne metoden og hvordan disse fungerer for pasientgruppen i dag? (PICO)

Beskriv kortfattet: Behandling i dag består først og fremst systemiske kortikosteroider. Hos noen pasienter prøver man andre medikamenter som hydroxyurea, interferon-alfa og imatinib. Ved den hereditære typen av HES er imatinib førstevalg.

7. Har du innspill til hva som vil være viktig for pasienter som er aktuelle for behandling med metoden? (PICQ)

Hva kan oppfattes som en fordel for pasienter og brukere med denne metoden sammenlignet med aktuelle alternativer? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

Ved bruk av mepolizumab kan man hos klinisk stabile pasienter som står på høydose systemiske steroider (20-60mg daglig) forvente å se en reduksjon av Prednisolon-dosen til 10mg eller mindre i mer enn 8 uker mens sykdommen forblir stabil (84 prosent i mepolizumab-gruppen versus 43% i placebogruppen i vår fase 3 studie Rothenberg et. Al NEJM 2008). Behandlingen kan således bli steroidesparende for en signifikant andel av pasienter som står på høye doser kortikosteroider med påfølgende uheldige bivirkninger.

8. Spesielt for medisinsk utstyr (besvares av leverandør): CE-merking

Foreligger det CE-merking for bruksområdet som beskrives i metoden? I så fall angi type og tidspunkt:

9. Spesielt for legemidler (besvares av leverandør): Markedsføringstillatelse (MT)

Har legemiddelet MT for indikasjonen som omfattes av metoden? Angi i så fall tidspunkt eller ventet tidspunkt for MT:

Nei, MT forventes i november 2021.

10. Andre kommentarer

Til orientering: Med bakgrunn i de lave forventede pasienttallene for denne indikasjonen har GSK besluttet å ikke utarbeide helseøkonomisk dokumentasjon til anvendelse for løp C. GSK kan derfor kun levere dokumentasjon på effekt, sikkerhet og kostnader.

11. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv dine relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som det gis innspill på (for eksempel: økonomiske interesser i saken, oppdrag eller andre bindinger).

Vi er produsent av legemidlet og har følgelig økonomiske interesser i saken.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_017

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 1.1.2018 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, indikasjonsutvidelse endrer ikke finansierungsansvar

Saksnummer 027-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_018 Lumasiran til behandling av primær hyperoksaluri type 1 (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Metoden har hatt MT i Norge, EU og USA fra november 2020. Tilkjent «orphan drug designation» status.
- Legemiddelform: subkutan injeksjon.
- Lumasiran er en RNA-interferens som hemmer genet som koder for glykolatoksidase, enzymet som medierer produksjonen av glykolsylat.
- Primær hyperoksaluri type 1 (PH1) er en arvelig metabolsk sykdom forårsaket av mangel på enzymer som trengs for å bryte ned glykosylat. Pasientene får nivåer av oksalat i urinen, fordi glykolsylat i stedet for å bli omdannet til glysin omdannes til oksalat. Oksalat kan i sin tur danne kalsiumoksalatavleiringer som kan gi steindannelse i nyrene og urinveiene samt skade andre organer.
- Det foreligger ingen metoder som behandler PH1 i Europa. Diettendringer, væskeinntak og tillegg av vitamin B6 brukes for å forebygge akkumulasjon av kalsiumoksalat. I noen tilfeller er det nødvendig med nyre- og levertransplantasjon.
- Identifisert to fase III studier som estimeres å avsluttes i 2024.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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 er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes p.t.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene fra 01.03.2021.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Lumasiran til behandling av primær hyperoksaluri type 1 (PH1)

1.1 Oppsummering

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har MT i Norge, EU og i USA fra november 2020. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: A16A
Virkestoffnavn: Lumasiran
Handelsnavn:
Legemiddelform: Subkutan injeksjon
MT-søker/innehaver: Alnylam
Netherlands B.V. (1, 4)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel
☐ Annet: *diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak*

1.4 Tag (merknad)

☐ Vaksine
☐ Genterapi
☐ Medisinsk stråling
☐ Companion diagnostics
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Spesialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Sykdommer i nyrer, urinveier og kjønnsorganer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

☐ Fullstendig metodevurdering
☐ Hurtig metodevurdering (CUA)
☒ Forenklet vurdering
☐ Avvente bestilling
☐ Ingen metodevurdering

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Kommentar:

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. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Primær hyperoksaluri type 1 (PH1) er en arvelig metabolsk sykdom forårsaket av mangel på enzymer kroppen trenger for å bryte ned et stoff som kalles glykoxylat. Pasienter med PH1 har høye nivåer av oksalat i urinen, fordi glykoxylat i stedet for å bli omdannet til aminosyren glysin omdannes til overflødig oksalat. Oksalat kan danne kalsiumoksalatavleiringer, noe som kan forårsake stein i nyrene og urinveiene, samt skader på andre organer som hjerte, øyne, bein og hud. Karakteristiske symptomer på sykdommen inkluderer blod i urinen, magesmerter og hyppige urinveisinfeksjoner. PH1 er langvarig svekkende og livstruende på grunn av den høye frekvensen av nyresvikt hos pasienter med tilstanden (2,3).

Det er estimert at ca. 0,05 per 10 000 mennesker har lidelsen i Europa (3).

Dagens behandling

Det foreligger ingen metoder som behandler PH1 i Europa. Diettendringer, væskeinntak og tillegg av vitamin B6 brukes for å forebygge akkumulasjon av kalsiumoksalat. I noen tilfeller er det nødvendig med nyre- og levertransplantasjon (3).

Virkningsmekanisme

Lumasiran er en RNA-interferens som hemmer et gen som koder glykolatoksidase, et enzym som medierer produksjonen av glykoxylat. Dette reduserer oksalatproduksjonen og har derfor potensial til å forhindre opphopning av oksalat hos mennesker med PH1, samt forebygge påfølgende komplikasjoner, som for eksempel forverring av nyresykdom (3).

Mulig indikasjon

Primær hyperoksaluri type 1 (4).

Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
☒ Metoden **vil ikke medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis)

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter som er 6 år og eldre med bekreftet PH1 sykdom (n=39)	Flere doser lumasiran ved subkutan (SC) injeksjon	Placebo	Prosentvis endring i 24-timers urinoksalatutskillelse fra baseline til måned 6	NCT03681184 Fase III	Estimert avslutningsmåned januar 2024
Barn fem år og yngre med bekreftet PH1 sykdom (n=18)	Lumasiran administrert ved subkutan injeksjon	Ingen	Prosentvis endring i urinoksalatutskillelse fra baseline til måned 6	NCT03905694 Fase III	Estimert avslutningsmåned august 2024

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (5, 6).

4. Referanser

1. Lumasiran: Specialist Pharmacy Service, NHS. [Oppdatert: 20. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/lumasiran/>
2. Pediatriveiledere, 10.10 Urinveisstein: Norsk barnelegeforening. [Revidert 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144623&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5972>
3. EU/3/16/1637: European Medicines Agency. [Oppdatert: 2. April 2016]. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3161637>
4. Committee for medicinal products for human use (CHMP) - Agenda for the meeting on 20-23 July 2020: European Medicines Agency. [Oppdatert: 27. Juli 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-july-2020-meeting_en.pdf
5. Lumasiran for primary hyperoxaluria type I (April 2019). National Institute for Health Research (NIHR); Lest 19. August 2020. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/05/17212-Lumasiran-for-PH1-V1.0-APR2019-NONCONF.pdf>
6. Lumasiran for primary hyperoxaluria type 1 in paediatric patients aged up to 5 years (Oktober 2019). National Institute for Health Research (NIHR); Lest 19. August 2020. Tilgjengelig fra http://www.io.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2019/11/27163-TSID_10233-Lumasiran-for-Primary-Hyperoxaluria-Type-1-V.1.0-OCTOBER2019_NON-CONF.pdf

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
11.12.2020	Laget metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_018

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:

Blir plassert hos RHF-ene 1.3.2021, orphan drug, subkutan

Saksnummer: 028 - 21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet
Dato:	07.01.2021

Oppdrag fra 2018: ID2018_104 - Nivolumab (Opdivo) - Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB).

Hva saken omhandler i korte trekk:

Markedsføringstillatelsen er trukket for *ID2018_104 - Nivolumab (Opdivo) - Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB)*.

Bestillerforum RHF besluttet i sitt møte 14. desember 2020 at saken oversendes til de regionale helseforetakene basert på EMA sin vurdering av nytte-risiko.

Oppdraget er koblet til vurdering av diagnostisk test hos Folkehelseinstituttet.

Folkehelseinstituttet avslutter oppdraget med å vurdere tilhørende test som en konsekvens av beslutningen fra 14. desember 2020.

Folkehelseinstituttet orienterer om at det ikke er umulig at den samme markøren vil komme opp for vurdering på et senere tidspunkt, men ettersom prosessene rundt diagnostikkoppdragene er i stadig endring vurderes det som bedre å få nytt oppdrag ved et slikt tilfelle.

Vedlegg:

Saksnotat (Saksnummer 232-20 D) fra Statens legemiddelverk til Bestillerforum RHF 14. desember 2020.

Saksnummer: 232-20 D

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	30.11.2020

Bestilling fra 2018: ID2018_104 - Nivolumab (Opdivo) - Indikasjon XV -Kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB).

Hva saken omhandler i korte trekk

Oppdrag gitt av Bestillerforum: Beslutning i Bestillerforum RHF (18.03.2019):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk i samarbeid med Folkehelseinstituttet for ID2018_104 nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB). Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Legemiddelverket har avdekket at firma har trukket søknaden om markedsføringstillatelse for denne indikasjonsutvidelsen i EMA.

Bakgrunn for saken

Opdivo har godkjent følgende indikasjon innenfor lungekreft:

- som monoterapi er indisert til behandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft etter tidligere kjemoterapi hos voksne.
- Preparatet er også godkjent for flere indikasjoner, men disse nevnes ikke her.

Yervoy er godkjent med følgende indikasjon:

- som monoterapi er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk melanom hos voksne og ungdom over 12 år (se pkt. 4.4).
- i kombinasjon med nivolumab er indisert til behandling av avansert (inoperabel eller metastatisk) melanom hos voksne.

Sammenlignet med nivolumab som monoterapi gir kombinasjonen av nivolumab med ipilimumab en økning i progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) kun hos pasienter med lav PD-L1-ekspresjon i tumor

Denne bestillingen er knyttet til en søknad om en ytterligere indikasjon for begge preparatene.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2018_104

I denne saken, gikk ikke MT-prosedyren gjennom i EMA og MT er derfor trukket for gitt indikasjon i oppdraget. Se link for ytterligere informasjon.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/opdivo-2>,
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/withdrawn-applications/yervoy>

Utdrag fra vurderingen i EMA:

..Based on the review of the information and the company's response to the Agency's questions, at the time of the withdrawal, the Agency had some concerns and its provisional opinion was that treatment with Opdivo and Yervoy together could not have been authorised for the treatment of non-small cell lung cancer that has not been treated previously.

During the study, the way it was set up changed substantially several times and there were concerns about how the company handled the data. In addition, there were inconsistencies in the study results for different groups of patients. Therefore, at the time of the withdrawal, the Agency's opinion was that it was not possible to come to reliable conclusions on effectiveness and, as a result, the Agency could not conclude that the benefits of Opdivo and Yervoy together in the treatment of non-small cell lung cancer outweighed the risks..

Oppdrag på Nyemetoder for Nivolumab med ulike lungekreft indikasjoner, med beslutning i Beslutningsforum:

ID2015_006 og ID2015_021

A) Beslutningsforum for nye metoder (24.10.2016)

Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom

B) Beslutningsforum for nye metoder (08.02.2016)

Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom.

ID2016_075 – flere beslutninger

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (12.12.2016):

- 1.Nivolumab (Opdivo) kan innføres til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft
- 2.Det forutsettes at legemiddelet inngår i LIS-anbudet for legemidler til andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft
- 3.Det forutsettes at PD-L1-hemmeren med laveste pris skal brukes til behandling av den aktuelle pasientgruppen. Prisen må være lik eller lavere enn dagens pris for Pembrolizumab (Keytruda)

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (09.06.2017):

- 1.Nivolumab (Opdivo) kan innføres til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1

positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling. Behandlingen bør kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG1-status 0-1.

2.Ved valg av PD-1 hemmer skal gjeldende rangering etter LIS-anbud følges.

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (18.12.2017)*:

1.Nivolumab (Opdivo) skal nyttes på samme indikasjon som pembrolizumab (Keytruda) i behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling.

2.Nivolumab (Opdivo) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft etter førstelinjebehandling skal kun tilbys pasienter med funksjonsstatus som er i tråd med ECOG-status 0-1.

*Beslutningsforum for nye metoder drøftet i sitt møte 18.12.2017 sak om harmonisering av ordlyd i beslutningsformulering nivolumab (Opdivo) og pembrolizumab (Keytruda) til behandling av lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft

ID2017_092

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (02.02.2018)

Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til behandling, etter førstelinjebehandling, av ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1.

ID2019_022

Beslutning i Beslutningsforum for nye metoder (18.11.2019):

1. Nivolumab (Opdivo) kan innføres til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.

2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

3. Nivolumab (Opdivo) innføres ikke til behandling av voksne pasienter med ikke-småcellet lungekreft av typen ikke-plateepitelkarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi. For denne pasientgruppen synes helsegevinsten liten mens kostnadene ved bruk av nivolumab er betydelige.

Oppdrag på Nyemetoder for Ipilimumab hvorav lungekreft indikasjon, med beslutning i Beslutningsforum:

Ingen tidligere oppdrag på Nyemetoder vedrørende dette virkestoffet.

Et oppdrag til (ID2020_056) er også gitt, der vi har mottatt dokumentasjon. Men saken er under behandling.

Virkestoffene samlet omsetter for mange millioner i året og antall pakninger er noe økende for Ipilimumab. For Nivolumab viser tallene et lavere antall pakninger, men det er sett imot tallene fra hele 2019. Se nærmere salgstall under.

Salg av legemiddelet

Fra våre kilder, som er:

Tall fra farmastat (<https://farmastat.no>) per september 2020:

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Antall pakninger						
L01XC11 IPILIMUMAB	848	79	257	360	737	756
L01XC17 NIVOLUMAB	449	5 433	12 680	17 704	11 318	10 312
Omsetning i NOK						
L01XC11 IPILIMUMAB	67 068 436	6 731 485	19 402 962	26 623 720	56 553 653	44 581 681
L01XC17 NIVOLUMAB	4 364 796	60 668 798	129 116 376	176 483 965	216 614 123	231 457 056

Databasen fra LIS (<https://sls.slmk.no>) viser at det er solgt **8 461 pakninger (561+ 7900)** til og med juli 2020.

Legemiddelverkets vurdering:

Legemiddelverket anbefaler at saken kan gå videre til beslutning basert på EMA sin vurdering av nytte risiko.

Til: Sekretariatet i Nye metoder, Bestillerforum

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 16.12.2020

ID2020_089: Ponesimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) – endring av bestilling

Det vises til følgende beslutning i Bestillerforum RHF (26.10.2020):

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ponesimod til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

LIS MS spesialistgruppe vurderte ponesimod som faglig likeverdig med ozanimod og fingolimod 21.09.2020:

For hovedparten av pasientene er ponesimod faglig likeverdig med de øvrige S1P reseptor modulatorene fingolimod og ozanimod når det gjelder effekt og bivirkninger

Det synes derfor mest hensiktsmessig og tilstrekkelig med en forenklet metodevurdering som kun består av prisnotat utarbeidet av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Saksnummer: 030-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	21.12.2020

Oppdrag ID2020_047: Meksiletin (Namuscla) til behandling av myotone forstyrrelser.

Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddelverk foreslår å endre bestilling for ID2010_047.

Dagens bestilling: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for meksiletin til behandling av myotone forstyrrelser.

Bakgrunn for saken

Behandlingen med meksiletin av myotone forstyrrelser ble bestilt som et C-løp.

MT-innehaver av meksiletin har levert inn en kostnad-per-QALY analyse med ingen behandling (placebo) som komparator, hvor effekten av meksiletin modelleres basert på en lite transparent overføring og validering av resultater av et sekundært endepunkt på livskvalitet fra registreringsstudien MYOMEX (1). Modellens input er ikke valide for å kunne beregne kostnadseffektiviteten til meksiletin sammenlignet med komparatoren som Legemiddelverket mener er relevant, lamotrigin.

Informasjon til Bestillerforum RHF om ID2020_047

Legemiddelverket har fått innspill fra det kliniske fagmiljøet i Norge. Pasientene har fått behandling med natriumkanalblokkere som karbamazepin, fenytoin og meksiletin. Meksiletin har siden 2012 vært i bruk til behandling av pasienter med non-dystrofisk myotoni basert på funn i en randomisert kontrollert studie og har vært forskrevet på godkjenningfritak. Meksiletin fikk innvilget markedsføringstillatelse i Norge i desember 2018 (1). I 2017 ble effekten av lamotrigin vist i en randomisert kontrollert studie og siden da har de fleste pasientene blitt behandlet med lamotrigin (2). Klinisk erfaring tilsier at effekten av meksiletin er sammenliknbar med lamotrigin. Studien til Andersen et al (2017) gjorde en svært forenklet indirekte sammenlikning av lamotrigin og meksiletin og konkluderte med

sammenliknbar effekt av disse legemidlene til pasienter med non-dystrofisk myotoni, selv om utfallsmålene i de to studiene var noe forskjellig.

Legemiddelverket mener lamotrigin vil fortrenge dersom meksiletin besluttet innført, og lamotrigin er derfor aktuell komparator i denne metodevurderingen, ikke placebo slik MT-innehaveren har lagt til grunn. Pasientgruppen er svært liten, og sykdommen har orphan status. Det er ikke publisert kliniske studiedata som muliggjør en justert indirekte sammenlikning, og gitt en så sjelden sykdom er det lite sannsynlig at det kommer bedre egnede data. Legemiddelverket kjenner ikke til at det pågår direkte sammenliknede studie mellom meksiletin og lamotrigin. Legemiddelverket har derfor lagt til grunn erfaring fra klinisk praksis og studien til Andersen et al som støtte for å anta at meksiletin og lamotrigin kan ha tilnærmet likeverdig effekt. Legemiddelverket mener en forenklet metodevurdering ved å belyse effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med meksiletin sammenliknet med lamotrigin vil være hensiktsmessig.

Beregning av legemiddelkostnad for ett års behandling med meksiletin (500 mg/dag) er om lag 620 000 NOK maks AUP ekskl. MVA. Tilsvarende for ett års behandling med lamotrigin (300 mg/dag) er om lag 3300 NOK maks AUP ekskl. MVA.

Forslag til ny bestillingsordlyd: En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for meksiletin til behandling av non-dystrofisk myotone forstyrrelser hvor legemiddelkostnader ved behandling med meksiletin og med lamotrigin sammenlignes.

Referanser

1. Namuscla EPAR - public assessment report. European medicines agency; 2018.
2. Andersen G, Hedermann G, Witting N, Duno M, Andersen H, Vissing J. The antimyotonic effect of lamotrigine in non-dystrophic myotonias: a double-blind randomized study. Brain. 2017;140(9):2295-305.

Saksnummer: 031-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	05.01.2021

Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. ID2020_103.

Hva saken omhandler i korte trekk

Kliniker meldte ifra om «forvirende formulering». Det var en feil i Statens legemiddelverks norske oversettelsen av indikasjonsordlyden som gjør at metodenavn og dermed også oppdrag må oppdateres deretter. Oppdatert metodevarsel er publisert og metodesiden er oppdatert.

Nytt og gjeldende metodenavn: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-Hmetastatisk kolorektalkreft (CRC)

Opprinnelig metodenavn: Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne med manglende uttrykk av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft.

Oppdatert og gjeldende oppdragstekst: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne pasienter med dMMR eller MSI-Hmetastatisk kolorektalkreft (CRC)

Opprinnelig oppdragstekst/Beslutning i Bestillerforum RHF 14.12.2020: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av voksne med manglende uttrykk av dMMR eller MSI-H metastatisk kolorektal kreft.

Saksnr. 032-21 Eventuelt