

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF - nettverson

- Sted:** Video-/telefonkonferanse
- Tidspunkt:** Mandag 22. mars kl. 13:30-14:45
- 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
Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet v/ Fagdirektør Eva Friberg
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 Öorthagen, 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 054-21 Protokoll fra møte 15. februar 2021. *Til godkjenning.*
- Sak 055-21 Forslag: ID2021_032_Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu-positiv endometriekreft. *Til drøfting.*
- Sak 056-21 Forslag: ID2021_035_Sonidegib (Odomzo) til behandling av lokalavansert basalecellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling. *Til drøfting.*
- Sak 057-21 Metodevarsel: ID2021_036 Blinatumomab (Blinicyto) som konsolideringsterapi i monoterapi til behandling av barn, 1 år eller eldre, med høyrisiko førstegangs tilbakefall av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 058-21 Metodevarsel: ID2021_047 Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger, eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon. *Til drøfting.*
- Sak 059-21 Metodevarsel: ID2021_037 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaxel og antrasyklinbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne med lokalavansert eller tidlig trippelnegativ brystkreft. *Til drøfting.*
- Sak 060-21 Metodevarsel: ID2021_038 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall. *Til drøfting.*
- Sak 061-21 Metodevarsel: ID2021_039 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi ved lokalt tilbakefall av ikke-resektabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom. *Til drøfting.*
- Sak 062-21 Metodevarsel: ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av kreft spiserør eller den gastroøsofageale overgangen. *Til drøfting.*
- Sak 063-21 Metodevarsel: ID2021_041 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling av avansert ventrikkelkreft. *Til drøfting.*
- Sak 064-21 Metodevarsel: ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. *Til drøfting.*
- Sak 065-21 Metodevarsel: ID2021_043 Avalglucosidase alfa til langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom. *Til drøfting.*
- Sak 066-21 Metodevarsel: ID2021_044 Glucarpidase til behandling av toksiske virkninger ved metotreksatbehandling. *Til drøfting.*
- Sak 067-21 Metodevarsel: ID2021_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi. *Til drøfting.*
- Sak 068-21 Metodevarsel: ID2021_046 Odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase. *Til drøfting.*
- Sak 069-21 Metodevarsel: ID2020_048 Berotralstat til forebyggende behandling av akutte angioødem (HAE). *Til drøfting.*
- Sak 070-21 ID2020_031 Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter. Innspill fra leverandør om endret løp for metodevurdering. *Til drøfting.*
- Sak 071-21 ID2018_017 Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere. Innspillsskjema fra AbbVie AS. *Til drøfting.*
- Sak 072-21 ID2019_128 Krizanlizumab (Adakveo) - Forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år. Innspill fra leverandør om endret løp for metodevurdering. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 073 -21 Forslag: ID2021_001 Sammensatt vevstransplantasjon til bruk når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes. Oppfølging av sak 009-21 fra Bestillerforum RHF 18.01.2021. Notat fra sekretariatet for Nye metoder og Innspillsskjema. *Til drøfting.*
- Sak 074-21 Vedrørende utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet. *Til drøfting.*
- Sak 075-21 Endring av metodevurderingsløp / oppdrag og presisering av indikasjon. ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av kutant T-cellelymfom. *Til drøfting.*
- Sak 076-21 Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. *Til orientering.*
- Sak 077-21 ID2019_139_Bupivakain (Exparel) for behandling av akutte smerter. Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS. *Til orientering.*
- Sak 078-21 ID2017_111 Clostridium histolyticum (Xiapex) til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom. Avregistrert 01.03.2020. Notat fra sekretariatet for Nye metoder. *Til orientering.*
- Sak 079-21 ID2021_019 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. Oppfølging av Sak 035-21 fra Bestillerforum RHF 15. februar 2021. Innspill fra OUS. *Til Orientering.*
- Sak 080-21 ID2021_024 Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) – Ny vurdering. Oppfølging av Sak 039-21 fra Bestillerforum RHF 15. februar 2021. Innspill fra OUS. *Til drøfting.*
- Sak 081-21 ID2019_074 Diagnostiske tester – fullstendig metodevurdering. Status og diskusjonspunkter. Notat fra FHI. *Til drøfting.*
- Sak 082-21 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 15.februar 2021.

man 15 februar 2021, 10:45 - man 15 februar 2021, 11:45

Skype/Telefon

Deltakere

Bjørn Gustafsson, Geir Tollåli, Baard-Christian Schem, Jan Frich, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Elisabeth Bryn, Camilla Hjelm, Asbjørn Mack, Runar Skarsvåg, Kjetil Brurberg, Martin Lerner, Eva Godske Friberg, Øystein Kydland, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Håvard Loftheim, Ole Tjomsland, Michael Vester, Ellen Nilsen, Karianne Mollan Tvedt, Helene Orthagen, Barbra Schjoldager Frisvold, Randi Spørck

Møteprotokoll

Sak 033-21 Protokoll fra møte 18. januar 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 18.01.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 034-21 Protokoll fra Heldagsmøte Bestillerforum RHF 8. januar 2021. Til godkjenning.

Beslutning

Bestillerforum RHF støttet Sekretariatet for nye metoder sine forslag til prioritering av oppgaver. Protokoll fra møtet 08.01.2021 ble godkjent. Protokollen publiseres.

Sak 035-21 Forslag: ID2021_019 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. Til drøfting.

Natalizumab (Tysabri) som intravenøs infusjon var i bruk fram til november 2019. Da besluttet Beslutningsforum for nye metoder at prisen var for høy og at ingen nye pasienter skulle starte med legemiddelet.

Det er nå behov for å undersøke om besparelsene ved subkutan versus intravenøs administrering er så store at virkestoffet bør gjeninnføres. Videre er det noen brukere av intravenøst natalizumab i dag, og det er behov for å avklare om prisforskjellen for subkutan administrering kan veie opp for at disse pasientene kan få tilbud om å bytte administreringsform ved en eventuell gjeninnføring.

Beslutning

Folkehelseinstituttet gjør en forenklet vurdering (løp C) hvor de oppdaterer den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen som er gjort på MS (ID2018_004) med data for natalizumab (Tysabri) subkutan til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multipel sklerose (MS). Oppdaterte analyse-resultater følges opp med et prisnotat som utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 036-21 Forslag: ID2021_021 Pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med narkolepsi. Til drøfting.

Antallet pasienter kan se ut til å være mer enn doblet.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pitolisant til behandling av uttalt søvnighet (excessive daytime sleepiness) hos pasienter med narkolepsi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 037-21 Forslag: ID2021_022 Dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom. Til drøfting.

Gjelder behandling av en sjelden, men svært alvorlig sykdom med få behandlingsalternativer.

Beslutning

En kartlegging av dokumentasjonsgrunnlaget (D) for dabrafenib (Tafinlar) og trametinib (Mekinist) til behandling av inoperabel lokalavansert eller fjernmetastatisk BRAF-mutert anaplastisk thyroideakarsinom utføres ved Statens legemiddelverk. Saken tas deretter tilbake til Bestillerforum RHF.

Sak 038-21 Forslag: ID2021_023 Emicizumab (Hemlibra) som rutineprofylakse ved alvorlig hemofili A uten antistoff mot faktor VIII. (Ses sammen med ID2018_066) Til drøfting.

Det er ikke tilkommet nye kliniske data, og det antas at hovedgevinstene ved behandlingen allerede er fanget opp i den forrige metodevurderingen (ID2018_066).

På bakgrunn av dette ser Bestillerforum RHF ikke behov for å gi oppdrag om en revurdering i denne saken.

Beslutning

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om ny metodevurdering.

Sak 039-21 Forslag: ID2021_024 Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) – Ny vurdering. Til drøfting.

Ingen av de øvrige S1P reseptor modulatorene er vurdert spesifikt til SPMS. Det er derfor ikke relevant å benytte faglig likeverdighet med fingolimod, ozanimod, og ponesimod, slik det er foreslått i innsendte forslag, som grunnlag for å sammenligne legemidlene ved denne indikasjonen.

Beslutning

Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om ny metodevurdering.

Sak 040-21 Metodevarsel: ID2021_020 Kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur. Revurdering. Til drøfting.

Metodevarselet er utarbeidet på bakgrunn av kontakt med fagmiljøet i forbindelse med Revurderingsprosjektet.

Beslutning

En fullstendig metodevurdering av konservativ versus kirurgisk behandling med sutur av rotatorcuff-ruptur blant pasienter med degenerative lesjoner gjennomføres ved Folkehelseinstituttet.

Sak 041-21 Metodevarsel: ID2021_025 Elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi. Til drøfting.

Det er ikke avklart om det er behov for å gi et separat oppdrag på diagnostikk.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for elivaldogene autotemcel til behandling av ABCD1-genmutasjon og cerebral adrenoleukodystrofi. Firma oppfordres til å sende inn dokumentasjon via det nordiske samarbeidet, FINOSE. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum RHF hvis det under metodevurderingen av legemiddelet viser seg at det er aktuelt å vurdere behov for separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 042-21 Metodevarsel: ID2021_026 Lenadogene nolparvovec til behandling av synstap grunnet Lebers arvede optikusnevropati (LHON). Til drøfting.

Det er ikke avklart om det er behov for å gi et separat oppdrag på diagnostikk.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lenadogene nolparvovec til behandling av synstap grunnet Lebers arvede optikusnevropati (LHON). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum RHF hvis det under metodevurderingen av legemiddelet viser seg at det er aktuelt å vurdere behov for separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 043-21 Metodevarsel: ID2021_027 Lisocabtagene maraleucel til beh. av storcellet B-cellelymfom, DLBCL, PMBCL og follikulært lymfom grad 3B (FL3B). Til drøfting.

Det er ikke avklart om det er behov for å gi et separate oppdrag på diagnostikk.

Bestillerforum RHF vurderer at oppdraget kan deles i to og at det kan gis oppdrag om en forenklet metodevurdering for deler av indikasjonen som er metodevurdert tidligere.

Beslutning

Det gis to oppdrag:

1. En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (D) gjennomføres av Statens legemiddelverk for lisocabtagene maraleucel til behandling av storcellet B-cellelymfom, diffust storcellet B-cellelymfom (DLBCL), primært mediastinalt storcellet B-cellelymfom (PMBCL). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2021_027)

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum RHF hvis det under metodevurderingen av legemiddelet viser seg at det er aktuelt å vurdere behov for separat oppdrag på diagnostikk.

2. En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lisocabtagene maraleucel til behandling av follikulært lymfom grad 3B (FL3B). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. (ID2021_050)

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum RHF hvis det under metodevurderingen av legemiddelet viser seg at det er aktuelt å vurdere behov for separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 044-21 Metodevarsel: ID2021_028 Normalt humant immunglobulin (Octagam) til behandling av dermatomyositt. Til drøfting.

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag fra Bestillerforum RHF å utarbeide en kartlegging av humant immunglobulin - effektdokumentasjon ved ulike bruksområder og indikasjoner (ID2020_114).

Beslutning

Normalt humant immunglobulin (Octagam) til behandling av dermatomyositt tas inn i Folkehelseinstituttets pågående kartlegging av humant immunoglobulin – effektdokumentasjon ved ulike bruksområder og indikasjoner (ID2020_114).

Sak 045-21 Metodevarsel: ID2021_029 Daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) til behandling av voksne med systemisk lett kjede (AL)-amyloidose. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 046-21 Metodevarsel: ID2021_030 Pembrolizumab (Keytruda) i komb. med kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjehandling av voksne pasienter med lokalavansert ikke-resektabelt eller metastatisk karsinom i spiserøret eller HER2-negativt adenokarsinom i gastroesofagale overgang. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 047-21 Metodevarsel: ID2021_031 Daratumumab (Darzalex) og pomalidomid (Imnovid) i komb. med deksametason til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkludert Til Drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for daratumumab (Darzalex) og pomalidomid (Imnovid) i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter

med residiverende og refraktær myelomatose, hvor tidligere behandling inkluderte en proteasomhemmer og et immunmodulerende middel, og som har hatt sykdomsprogresjon ved siste behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 048-21 Oppdrag som foreslås avbestilt da markedsføringstillatelse (MT) er trukket: ID2019_063_Pembrolizumab (Keytruda). Notat fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.

Firma har trukket søknad om markedsføringstillatelse (MT) for den aktuelle indikasjonen.

Beslutning

Saken oversendes de regionale helseforetakene som forbereder saken til beslutning.

Sak 049-21 Presisering av navn på metoder og oppdrag. ID2019_006 Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma) til behandling av spinal muskelatrofi. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum RHF tar saken til orientering og metodesiden er oppdatert.

Sak 050-21 ID2017_001 Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi – oppfølging av beslutning i sak 19-2018 og 126-2018 i Beslutningsforum for nye metoder. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og nasjonal faggruppe. Til drøfting.

Beslutningsforum for nye metoder besluttet i februar 2018 at nusinersen (Spinraza) kunne innføres til behandling av barn (0 til fylte 18 år). Samtidig ble det besluttet at det skal etableres en nasjonal faggruppe med medlemmer fra alle regionssykehusene som blant annet skal vurdere de enkelte pasientene opp mot start-/stoppkriterier. Den nasjonale faggruppen kan revidere stoppkriteriene i samsvar med oppdatert kunnskap og erfaringer fra klinisk virksomhet i Norge og andre aktuelle land. Beslutningsforum for nye metoder ba også om at ordningen vurderes på ny, senest innen 12 måneder.

Den nasjonale faggruppen møttes 30. november 2020 og har kommet med forslag til endringer/presiseringer for både start- og stoppkriterier for behandlingen.

Det er behov for å se på budsjettkonsekvenser knyttet til de foreslåtte endringene av kriteriene. Det har gått tre år siden innføringen og det er behov for å se på hva som foreligger av nye studier, og hva som er den foreløpige faglige vurderingen av nytte basert på registrerte data så langt.

Beslutning

Bestillerforum RHF ber Statens legemiddelverk om å etterspørre ny dokumentasjon og ta kontakt med den nasjonale faggruppen for å få en belysning av konsekvensene av de foreslåtte kriteriene for antall nye pasienter.

Sykehusinnkjøp HF, LIS tar kontakt med firma vedrørende nye forhandlinger.

Saken sendes deretter til de interregionale fagdirektørene for videre behandling.

Sak 051-21 Årsoppsummering Bestillerforum RHF 2020. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum RHF tar saken til orientering og årsoppsummeringen publiseres.

Sak 052-21 Referat fra Referansegruppen 7. desember 2020. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum RHF tar saken til orientering og referatet publiseres.

Sak 053-21 Eventuelt.

Det var ingen saker til eventuelt.

Saksnummer 055-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_032 Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu-positiv endometriekreft. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller: Spesialisthelsetjenesten, Kompetansetjeneste for gynekologisk kreft, OUS.
- En nylig randomisert fase II-studie har vist forbedret progresjonsfri overlevelse, fra 8.0 til 12.9 måneder, hos pasienter med serøs endometriecancer som fikk trastuzumab i tillegg til kjemoterapi. Det var også en gevinst i total overlevelse fra 24.4 til 29.6 måneder.
- Metodeforslag omhandler en undergruppe serøse endometrie cancere av som forekommer sjelden. Serøse endometriecancere utgjør ca. 10-15% og har en høy risiko for tilbakefall og spredning. 5 års overlevelse for denne typen uavhengig av stadium er kun 55%. Her-2/neu er en tilleggsfaktor for dårlig prognose.
- Størrelsen på gruppen gjør at det vil være vanskelig å utføre placebo kontrollerte fase III-studier med tilstrekkelig styrke. Ingen målrettet behandling er godkjent for denne gruppen.
- Det antas at metoden vil være aktuell for ca 30-40 pasienter i Norge/år.
- Forslag til PICO:
 - P:** Pasienter med tilbakevendende eller primær stadium III/IV serøs livmorkreft. Positiv testet for Her2/neu med immunhistokjemi (3+ eller 2+), bekreftet med FISH.
 - I:** Carboplatin AUC 5/Paclitaxel 175 mg/m² plus trastuzumab 8 mg/kg den første dosen og 6 mg/kg ved senere doser inntil progresjon eller toksisitet.
 - C:** Carboplatin AUC 5 og Paclitaxel 175 mg/m² hver 3. uke
 - O:** Progresjonsfri overlevelse og total overlevelse.
- Dagens behandling er den som pasientene i kontrollarmen (C) mottar.
- Ressursbruk vil innebære Her2/neu testing av pasienter med serøs endometriecancer. Metoden for deteksjon er etablert i Norge. Pasienter bør testes ved primær avansert stadium og ved residiv. Her2/neu uttrykk finnes også i noen andre høygradige endometrie cancere. Også disse er sjeldne tumores med dårlig prognose.
- Sikkerhetsprofilen til trastuzumab er godt kjent. Metoden er i bruk for pasienter med bryst- og magekreft.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (innspillet vedlagt):

- Forslagsstiller ønsker at det vurderes om trastuzumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi kan innføres til behandling av HER2+ endometrie-/livmorkreft. Dette er en bruk som ikke har godkjent markedsføringstillatelse (MT).
- Patentbeskyttelsen for trastuzumab er utgått, og erfaringsmessig kan man ikke forvente at det søkes om nye MT'er.
- Fra før har trastuzumab en rekke markedsførte indikasjoner for HER2+ brystkreft og HER2+ventrikelkreft.
- Trastuzumab har LIS pris (unntatt offentligheten)
- Hverken den Europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) eller Statens legemiddelverk har vurdert om det er en positiv nytte/risikobalanse ved bruk av trastuzumab for denne indikasjonen. Dersom metoden tas i bruk i spesialisthelsetjenesten vil dette være med det ansvaret som medfølger off-label bruk.

NYE METODER

- Dersom det er ønskelig med et kostnadsoverslag over hva behandling med trastuzumab koster foreslår Legemiddelverket at Sykehusinnkjøp LIS utarbeider dette basert på gjeldende LIS priser.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: nei.

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

Faglig innspill: Har ingen klinisk erfaring med trastuzumab til aktuell pasientgruppe - kjenner den kun fra litteraturen. Etablert behandling nå er kirurgi og standard cytostatika med paklitaxel og karboplatin i 1. linje.

-Bør prioriteres for metodevurdering da det er en pasientgruppe med dårlig prognose og ingen målrettet behandling er godkjent for denne gruppen.

-Kjenner ikke til andre relevante målrettede behandlinger som vil bli tilgjengelige for pasientgruppen.

Samlet vurdering/prioritering fra: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Ingen innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Har ingen klinisk erfaring med trastuzumab til aktuell pasientgruppe - kjenner den fra faglitteraturen. Konvensjonell behandling er platinumbasert kjemoterapi.

-Bør prioriteres for metodevurdering da det mangler god tumorrettet behandling for denne gruppen. Det er dårlig prognose ved residiv.

- Dessverre foreligger det bare en fase II studie. Lavt pas volum gjør det vanskelig å gjennomføre randomisert placebokontrollert fase II studie, men det foreligger god dokumentasjon ved mamma- og ventrikkelsvulster med tilsvarende molekylært uttrykk.

Helse Midt Norge RHF:

Ingen innspill.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft, sist revidert 20.05.2020. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.04.2014.

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	Kristina Lindemann
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Kompetansetjeneste for gynekologisk kreft
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	klinde@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	21.12.2020

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi hos pasienter med endometriekreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Vi ber om vurdering av innføring av behandling med trastuzumab i kombinasjon med platinum basert kjemoterapi hos pasienter med Her-2/neu positiv endometrie cancer. En nylig randomisert fase II studie har vist forbedret progresjonsfri overlevelse fra 8.0 til 12.9 måneder hos pasienter med serøs endometriecancer som fikk trastuzumab i tillegg til kjemoterapi. Det var også en gevinst i total overlevelse fra 24.4 mndr til 29.6 mndr (HR: 0.58; 90% CI, 0.34–0.99; P: 0.046). Hos pasienter med stadium III/IV var total overlevelse 24.4 mndr i kontrollgruppen mens median overlevelsestid ikke var ikke nådd i gruppen som fikk trastuzumab (HR: 0.49; 90% CI, 0.25–0.97; P: 0.041). Det antas at metoden vil være aktuell for ca 30-40 pasienter i Norge/år.

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

Endometriecancer er den hyppigste gynekologiske kreftformen i Norge med økende forekomst de senere årene. Det var 797 tilfeller i Norge i 2018; 75 kvinner dør hvert år av denne kreften. 5 år relativ overlevelse ved regional utbredelse er kun 33.1 %, ved fjernmetastaser kun 7.8 %. Metodeforslag omhandler en undergruppe serøse endometrie cancere av som forekommer sjelden. Serøse endometriecancere utgjør ca. 10-15% og har en høy risiko for tilbakefall og spredning. 60-70% av ny diagnostiserte pasienter med serøs undertype vil ha sykdom utenfor livmoren ved diagnosetidspunktet. 5 års overlevelse for denne typen uavhengig av stadium er kun 55%. Her-2/neu er en tilleggsfaktor for dårlig prognose. Pasienter med FISH positive tumores har 4 år sykdomsfri overlevelse på 17% sammenliknet med 84% FISH negative. Det er derfor viktig med nye behandlingsmetoder for denne gruppen. Størrelsen på gruppen gjør at det vil være vanskelig å utføre placebo kontrollerte fase III studier med tilstrekkelig styrke. Ingen målrettet behandling er godkjent for denne gruppen. Dataene som legges til grunn for dette forslaget stammer fra en randomisert fase II studie og det foreligger resultater på total overlevelse. Trastuzumab er et kjent medikament som har en EMA godkjenning for behandling av bryst- og magekreft (EMA/H/C/000278). Populasjonen som vil være aktuell for behandling selekteres på bakgrunn av Her2-neu uttrykk som er en kjent prediktiv marker for respons hos pasienter med brystkreft. Metoden for deteksjon er etablert i Norge. Det antas at metoden vil være aktuell for ca 30-40 pasienter i Norge/år.

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 tilbakevendende eller primær stadium III/IV serøs livmorkreft. Positiv testet for Her2/neu med immunhistokjemi (3+ eller 2+), bekreftet med FISH.

I: Carboplatin AUC 5/Paclitaxel 175 mg/m² plus trastuzumab 8 mg/kg den første dosen og 6 mg/kg ved senere doser inntil progresjon eller toksisitet.

C: Carboplatin AUC 5 og Paclitaxel 175 mg/m² hver 3. uke

O: Progresjonsfri overlevelse og total overlevelse

*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?)

Disse pasientene vil i dag motta kjemoterapi med carboplatin/paclitaxel som i kontrollarmen. Metoden vil endre denne behandling hos en subgruppe med Her2/neu positiv sykdom og erstatte nåværende behandling hos disse. Dvs det vil gis tillegg av trastuzumab til kjemoterapi.

- | 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:

Metoden er i bruk for pasienter med bryst- og magekreft.

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:

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

☒ ☐

Angi eventuelt hvilke og kommenter eventuelt behov for endringer:

Nasjonalt behandlingsprogram for livmorkreft er under revisjon og metoden skal omtales i den nye revisjonen.

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?))

Fagområde: Gynekologisk kreft.

Studiepopulasjon: Pasienter i den kliniske studien var pasienter med serøs endometrie cancer som var Her2/neu positiv. 17%-30% av høygradige endometrie cancer vil vise Her2/neu amplifikasjon, opptil 80% vil vise en overekspresjon. Blant serøse endometriecancere er det rapportert overekspresjon hos 14-61% (2+/3+) og opptil 21% FISH amplifikasjon hos pasienter med stadium III/IV sykdom. Størrelsen på studiene (38-88 pasienter med serøs endometriecancer) og forskjeller i scoringen av Her2/neu positivitet forklarer variasjon i rapportert prevalens. For beregningene av pasienter som vil være aktuell for metoden har vi antatt en overekspresjonsrate på 30%. Pasienter med Her2/neu uttrykk (gen amplifikasjon) har dårligere prognose med 4 års overlevelse på 33%. Også noen andre sjeldne høygradige endometrie cancer vil kunne vise Her2/neu uttrykk, se pkt 17.

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

5 år relativ overlevelse ved regional utbredelse er kun 33.1%, ved fjernmetastaser kun 7.8%. Særlig serøse svulster har en risiko for tilbakefall og spredning. 60-70% av ny diagnostiserte pasienter med serøs undertype vil ha sykdom utenfor livmoren ved diagnosetidspunktet. 5 års overlevelse for denne typen uavhengig av stadium er kun 55%. Det er holdepunkt for at Her2/neu er en tilleggsfaktor for dårlig prognose, se pkt. 11. Kjemoterapi er standardbehandling ved avansert sykdom eller tilbakefall men responsraten på kjemoterapi er lav. En nylig publisert randomisert fase II studie hos pasienter også med andre typer endometrie cancer viste progresjonsfri overlevelse på 10.5 mndr på behandling med kjemoterapi alene.

Forventet effekt

Signifikant forbedret progresjonsfri overlevelse med forlenget tid til evtl ny kjemoterapi. Signifikant forbedret overlevelse i total populasjon med 5.2 mndr, og en enda høyere benefit hos pasienter med stadium III/IV sykdom hvor median overlevelse ikke var nådd i kontrollarmen.

Sikkerhet og bivirkninger

Ingen av pasienter måtte stoppe behandlingen med trastuzumab i løpet av den mediane behandlingstiden i studien på 11.3 mndr. 57 av 60 evaluerbare pasienter hadde en adverse event. I en preliminær analyse var det ingen signifikante forskjeller i toksisitet mellom de to armene. Sikkerhetsprofilen til trastuzumab er godt kjent (se felleskatalogen).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ca 30-40 pasienter i Norge/år.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ressursbruk vil innebære Her2/neu testing av pasienter med serøs endometriecancer. Pasienter bør testes ved primær avansert stadium og ved residiv. Her2/neu uttrykk finnes også i noen andre høygradige endometrie cancere. Også disse er sjeldne tumores med dårlig prognose. Viser til Pkt 17 i søknaden.

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

Fader et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin–Paclitaxel Compared with Carboplatin–Paclitaxel–Trastuzumab in Advanced (Stage III–IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis 2020DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0953

Salama et al. Potential Role for a Panel of Immunohistochemical Markers in the Management of Endometrial Carcinoma. 2019 doi: 10.4132/jptm.2019.02.12

Santin AD, Bellone S, Van Stedum S, Bushen W, Palmieri M, Siegel ER, De Las Casas LE, Roman JJ, Burnett A, Pecorelli S. Amplification of c-erbB2 oncogene: a major prognostic indicator in uterine serous papillary carcinoma. Cancer. 2005;104(7):1391.

Creasman WT, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Beller U, Benedet JL, Heintz AP, Ngan HY, Pecorelli S. Carcinoma of the corpus uteri. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95 Suppl 1:S105.

Buza N, English DP, Santin AD, Hui P. Toward standard HER2 testing of endometrial serous carcinoma: 4-year experience at a large academic center and recommendations for clinical practice. Mod Pathol 2013 Dec;26:1605–12.

Santin AD, Bellone S, Siegel ER, Palmieri M, Thomas M, Cannon MJ, et al. Racial differences in the overexpression of epidermal growth factor type II receptor (HER2/neu): a major prognostic indicator in uterine serous papillary cancer. Am J Obstet Gynecol 2005;192:813–8.

Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II trial of carboplatin-paclitaxel versus carboplatin-paclitaxel-trastuzumab in uterine serous carcinomas that overexpress human epidermal growth factor receptor 2/neu. J Clin Oncol 2018;36:2044–51.

Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. Arch Pathol Lab Med 2014; 138:241–56.

Lorusso et al. Carboplatin-paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: MITO END-2 - A randomized phase II trial. 2019. Gynecol Oncol. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.013

Rottman et al. HER2 testing of gynecologic carcinosarcomas: tumor stratification for potential targeted therapy Mod Pathol . 2020 Jan;33(1):118-127. doi: 10.1038/s41379-019-0358-x

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

Roche (herceptin)

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

Herceptin patentet utløp i 2019.

EMA har kun godkjent indikasjon HER2+ mamma- og ventrikkel cancer og det vil ikke komme flere søknader fra firma. Det foreligger norsk MT på disse indikasjonene.

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

Det er også noen andre høygradige endometrie cancere som viser positiv Her2/neu uttrykk. Et eksempel er karsinosarkomer. 13-16% av karsinosarkomer ble nylig rapportert til å være positiv i henhold til etablert standard. 60% av pasienter med karsinosarkom har spredning til lymfeknuter ved primærdiagnose og flere enn 40% vil oppleve tilbakefall. 5 års overlevelse er estimert til mindre enn 30%.

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.)

Foreslagsstiller har vært utprøver på Oslo universitetssykehus i en Roche finansert internasjonal klinisk studie og i internasjonale studier hvor Roche har levert medisinen til studien. Forslaget er ikke relatert til disse studiene.



Bestilling nr: ID2021_032

Tittel på bestillingen:

Trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi hos pasienter med endometriekreft

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

HER2 er en koreseptor for vekstfaktorer i epidermal vekstfaktor (EGF)-familien. Trastuzumab er et HER2-rettet monoklonal antistoff som hemmer proliferasjon og utløser ev. celledød i tumorceller som overuttrykker HER2. Det er holdepunkter for synergisme mellom effektene av trastuzumab og kjemoterapi (1).

Forslagsstiller ønsker at det vurderes om trastuzumab i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi kan innføres til behandling av HER2+ endometrie-/livmorkreft. Dette er en bruk som ikke har godkjent markedsføringstillatelse (MT). Patentbeskyttelsen for trastuzumab er utgått, og erfaringsmessig kan man ikke forvente at det søkes om nye MT'er. Fra før har trastuzumab en rekke markedsførte indikasjoner for HER2+ brystkreft og HER2+ ventrikkeltkreft.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Trastuzumab har LIS pris (unntatt offentligheten)

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Metoden har ikke MT, og forventes ikke å få det i fremtiden

Leveringstid:

Legemiddelverket forventer ikke at noe legemiddelfirma vil levere dokumentasjon til en metodevurdering

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Det foreligger effekt- og sikkerhetsdokumentasjon for metoden fra en fase II studie, [NCT01367002](#) (Fader et al, kilde 2). Studien undersøkte effekten av trastuzumab kombinert med paklitaksel og karboplatin (CP+T), sammenlignet med samme kjemoterapier (CP) alene i en populasjon på 61 pasienter med serøs livmorkreft (USC). Studiepasientene hadde gjennomgått hysterektomi og hadde sykdom i stadium III-IV eller tilbakevendende sykdom. Forslagsstilleren henviser til denne studien, samt støttelitteratur for biomarkøren HER2 ved endometriekreft (se forslaget). I publikasjonen fra Fader et al vurderer forfatterne nytte av behandlingen (CP+T) på utfallsmål som progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse. I publikasjonen (Fader) var følgende resultater rapportert etter en median oppfølgingstid på 25,9 måneder, en median PFS 12,9 måneder for CP+T sammenlignet med 8,0 måneder for CP (HR = 0,46; 90% CI, 0,28-0,76; P = 0,005), og tilsvarende en median OS på 29,6 måneder sammenlignet med 24,4 måneder (HR = 0,58; 90% CI, 0,34-0,99; P = 0,046). Den Europeiske legemiddelmyndigheten EMA eller Legemiddelverket har ikke vurdert om det er en positiv nytte/risikobalanse ved bruk av trastuzumab for denne indikasjonen. Dersom metoden tas i bruk i spesialisthelsetjenesten vil dette være med det ansvaret som medfølger off-label bruk.



I fase II studien ble trastuzumab gitt frem til pasientene progredierte eller uhåndterlige bivirkninger. Median PFS var 12,9 måneder. I fase II studien mottok pasientene trastuzumab 8 mg/kg kroppsvekt ved første behandling, og deretter 6 mg/kg hver tredje uke, en dosering som også er brukt ved behandling av bryst- og ventrikkelkreft. Det er beregnet at det årlig kan være aktuelt å behandle 30- 40 pasienter med trastuzumab med metoden.

Dersom det er ønskelig med et kostnadsoverslag over hva behandling med trastuzumab koster foreslår Legemiddelverket at Sykehusinnkjøp LIS utarbeider dette basert på gjeldende LIS priser.

Kilder:

1: <https://www.legemiddelhandboka.no/L2.3.1.3/Trastuzumab>

2: Fader et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin–Paclitaxel Compared with Carboplatin–Paclitaxel–Trastuzumab in Advanced (Stage III–IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis 2020DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0953

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_032: <i>Trastuzumab i kombinasjon med platinumbasert kjemoterapi hos pasienter med endometriekreft</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Fra litteratur. Fader et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin–Paclitaxel Compared with Carboplatin–Paclitaxel–Trastuzumab in Advanced (Stage III–IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis 2020DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0953
Er det klinisk behov for metoden?	Ja, dette er en pasientgruppe med dårlig prognose og ingen målrettet behandling er godkjent for denne gruppen.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har ingen klinisk erfaring med trastuzumab til aktuell pasientgruppe, kun fra litteratur
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, Det foreligger ingen annen målrettet behandling utover standardbehandling for denne pasientgruppen. Dette er en gruppe med vesentlig dårligere prognose.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Den nylig publiserte fase II studien som sammenligner standardbehandling med standardbehandling + tillegg av trastuzumab, viste signifikant forbedret progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse for den aktuelle pasientgruppen, spesielt de med stadium III/IV som fikk behandlingen i primærsetting. Dette gjelder en forholdsvis liten pasientgruppe, noe som gjør det vanskelig å utføre placebokontrollerte fase III studier.

	kun 10-15 % av endometriecancer er serøse og metoden er igjen aktuell kun for de som er Her-2/neu positive.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Etablert behandling nå er kirurgi og standard cytostatika med paklitaxel og karboplatin i 1. linje. Dette tilsvarer kontrollgruppen i nevnte studie. Vi kjenner ikke til andre relevante målrettede behandlinger som vil bli tilgjengelige for pasientgruppen.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Medikamentet er EMA godkjent for bryst og magekreft og allerede i bruk i disse pasientgruppene. Metoden for HER2 deteksjon er etablert allerede.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Kathrine Woie	Seksjonsoverlege gynekologisk kreft	Kvinneklinikken, Haukeland Universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales

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_xxx: Trastuzumab i kombinasjon med kjemoterapi hos pasienter med endometriekreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Faglitteratur
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen. Det er ikke godkjent indikasjon for denne kreftgruppen pr i dag
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Det mangler god tumorrettet behandling for denne gruppen. Det er dårlig prognose ved residiv.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Dessverre bare en fase II studie. Lavt pas volum gjør det vanskelig å gjennomføre randomisert placebokontrollert fase II studie, men det foreligger god dokumentasjon ved mamma- og ventrikkelsvulster med tilsvarende molekylært uttrykk.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Kun konvensjonell platinumbasert kjemoterapi, kfr kontrollarm i aktuell studie (se metodevarselet)
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	ua

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Erik Rokkones	Avd leder, overlege	Avd for gyn kreft Kreftklinikken OUS

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

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_032

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 gynekologisk kreft, sist revidert 20.05.2020

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:

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 1.4.2014 NEI ☐

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

Ingen endring i finansieringsansvar

Saksnummer 056-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_035_Sonidegib (Odomzo) til behandling av lokalavansert basalcellekarsinom hos voksne som har tilbakefall etter kirurgi eller stråling eller som ikke kan behandles med kirurgi eller stråling

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstiller er leverandør (Sun pharmaceuticals)
- Sonidegib er en hedgehogsignalveihemmer (HHI).
- Vismodegib som også er en hedgehogsignalveihemmer er per nå den eneste behandlingen tilgjengelig i Norge for pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom i tilfeller hvor det ikke er mulig å behandle med kirurgi eller stråling.
- Forslagsstiller argumenterer for at sonidegib kan gi lenger behandlingsrespons enn vismodegib, og at sonidegib i tillegg kan administreres hver andre uke til forskjell fra daglig med vismodegib med lavere behandlingskostnader.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (hele vurderingen er vedlagt):

- Basalcellekarsinom er en hudkrefttype med svært god prognose. I praksis er det ingen økt dødelighet knyttet til sykdommen grunnet minimalt potensiale for metastasering.
- Sonidegib har MT til behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling.
- Legemiddelet fikk MT i 2015. Per i dag er ikke sonidegib markedsført i Norge. ATC-koden ble flyttet over til sykehus i 2017.
- I forbindelse med overføring av finansieringsansvar til RHF-ene i 2017 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av *vismodegib* (ID2017_043). Metodevurdering ble avbestilt 21.8.2017. Vismodegib er tatt i bruk i helseforetakene til behandling av basalcellekarsinom
- Forslagsstiller (Sun Pharmaceuticals) foreslår en forenklet vurdering med vismodegib som komparator. Det argumenteres for at sonidegib har en effektprofil som minst viser non-inferiority mot vismodegib med lokalavansert BCC, og har data på livskvalitet med EORTC QLQ-30, samt mer gunstig sikkerhetsprofil.
- Sonidegib har ikke godkjent pris. Maks AUP for aktuelt sammenlikningsalternativ vismodegib er 69461,70 kr for 28 kapsler a 150mg. Dosering er 150 mg 1 gang daglig, og behandlingsslengde spesifiseres ikke.
- Om lag 5 pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom er aktuelle for behandling med sonidegib hvert år i Norge. Legemiddelet vil komme inn i samme behandlingslinje som vismodegib.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

NYE METODER

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

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

Finansieringsdivisjonen: Kreftlegemiddel overført fra Folketrygden. Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

- Submitted proposals for national health technologies (HTAs) will be published in full. If the proposer thinks there is information necessary for filling out the form, that should not be made public, please contact the secretariat (Nye Metoder) before submission.
The proposer is aware that the form will be published in its entirety (tick): ☒
- Proposer has filled out point 19 below «Interests and, if any, conflicts of interest» (tick): ☒
- This form serves the purpose to submit proposals for health technology assessment (HTA) at the national level in Nye Metoder - the national system for managed introduction of new health technologies within the specialist health service in Norway. The form does not apply to proposals for research projects. A health technology assessment is a type of evidence review, and for this to be possible, documentation is required, e.g. from completed clinical trials. Lack of documentation may be one of the reasons why the Commissioning Forum (Bestillerforum RHF) does not assign a health technology assessment.
- If the proposal concerns a medical device, the proposer is familiar with the document «[Guidance criteria for management of medical devices in the National System for Managed Introduction of New Health Technologies within the Specialist Health Service in Norway](#)» (link) (tick): ☐

Contact information:

Name of the proposer (organization / institution / company / manufacturer):

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Name of proposal contact:

Ann-Sofie Brandt

Telephone number:

+46 725530252

E-mail address:

marketaccesssweden@gmail.com

Date and locality:

2021-02-05 Malmö, Sweden

1. Proposer's title on the proposal: *

*This may be changed during the course of the process"

Proposal for assessment of Odomzo

2. Brief description of the health technology proposed to be considered:

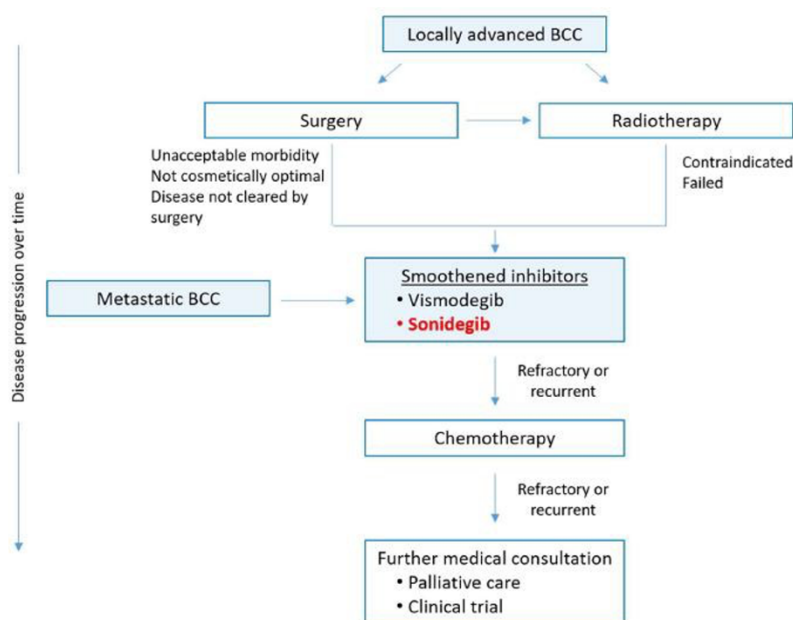
ODOMZO® (sonidegib) is a prescription medicine used to treat adults with basal cell carcinoma (BCC), that has come back following surgery or radiation or that cannot be treated with surgery or radiation.

3. Brief description of current standard of care (SOC) (Which health technology (ies) are currently used. What is the status of the technology (ies)? Whether it provides curative treatment, life extension, etc.)

Will the proposed technology replace or be a supplement to today's SOC?

Due to the pathogenesis of advanced BCC (laBCC and mBCC), treatment options are limited by the type, size, location and depth of penetration of the lesions as well as the extent of disease (e.g. extensive metastases). In some cases surgery and radiotherapy are not an option and these patients are often managed palliatively with best supportive care. Only recently have the hedgehog pathway inhibitors (including sonidegib and vismodegib) provided an alternative, targeted option for treatment of advanced BCC. Vismodegib is already available on the Norwegian market. Sonidegib will be a supplement of today's SOC for patients unable to undergo surgery and radiotherapy.

Figure 1. Current and proposed treatment algorithm for locally advanced BCC



- | | | |
|--|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 4. This proposal concerns: | Yes | No |
| A brand new and innovative health technology | ☒ | ☐ |
| A new application, or a new indication for an established method | ☒ | ☐ |
| A comparison between several methods | ☒ | ☐ |
| A technology that is already in use | ☒ | ☐ |
| If yes – technology used in clinical practice | ☒ | ☐ |
| If yes – technology used in research/clinical trials | ☒ | ☐ |
| A re-evaluation of technology used in clinical practice | ☐ | ☒ |

The technology is relevant for disinvestment

☒
☐

Because of the longer response duration of treatment with sonedigib vs. vismodegib, and because the benefits of the treatment may last longer after treatment discontinuation, the sonedigib label provides the opportunity to reduce the frequency of administration from once daily to once every two weeks. This can help physicians better manage the side effect associated with the HHI treatment and lower the overall treatment cost.

5. This health technology involves (Multiple ticks are possible)

Pharmaceutical

☒

Medical device/IVD medical device that is CE-marked*

☐

“*If the technology is CE-marked: What is it CE- marked as and for which indication? Please describe”

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked

☐

Procedure

☐

Screening

☐

Highly specialized services / national offers

☐

Organization of the health services

☐

Other (describe)

☐

“If relevant, please include who should be responsible for developing the technology.”

6. Application of the technology:

- | | |
|----------------------------|-------------------------------------|
| Prevention | ☐ |
| Assessment and diagnostics | ☐ |
| Treatment | ☒ |
| Rehabilitation | ☐ |
| Specialist health care | ☒ |
| Primary health care | ☐ |

Odomzo is a cancer medicine used to treat adults with basal cell carcinoma (a type of skin cancer) which is locally advanced (has started to spread nearby) and which cannot be treated either by surgery or by radiotherapy (treatment with radiation).

7. Responsibility for funding Yes No

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Is the specialized health service responsible for financing the technology today? | ☒ | ☐ |
| May the specialized health service become responsible for funding the health technology? | ☒ | ☐ |

“Please give a further description of responsibility for funding”

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health? Yes No

☐ ☒

European Guidelines are published by: Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, Bataille V, Marmol VD, Dummer R, Harwood CA, Hauschild A, Höller C, Haedersdal M, Malvehy J, Middleton MR, Morton CA, Nagore E, Stratigos AJ, Szeimies RM, Tagliaferri L, Trakatelli M, Zalaudek I, Eggermont A, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guidelines. Eur J Cancer. 2019 Sep;118:10-34.

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non-ionizing)? Yes No

☐ ☒

“Give a short description of type of radiation source, device and degree of radiation exposure”

10. Which discipline(s) does the health technology apply to, and which patients are affected? (Could the health technology also affect other groups (e.g. health personnel or relatives)?)

“Sonidegib is a cancer medicine used to treat adults with basal cell carcinoma (a type of skin cancer) which is locally advanced (has started to spread nearby) and which cannot be treated either by surgery or by radiotherapy (treatment with radiation).

11. Which aspects are relevant to the assessment? (Multiple ticks are possible)

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| Clinical efficacy | ☒ |
| Safety/adverse effects | ☒ |
| Costs/resource use | ☒ |
| Cost-effectiveness | ☐ |
| Organizational consequences | ☐ |
| Ethical | ☐ |
| Legal | ☐ |

12. Please suggest the main scope/objective for the health technology assessment, as well as secondary scopes/objectives (in compliance with question 10). For those familiar with “PICO” (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) – please include tentative suggestions for PICO.

P Adult patients with locally advanced basal cell carcinoma (BCC) who are not amenable to curative surgery or radiation therapy.
I Odomzo (Sonidegib) 200 mg
C Erivedge (Vismodegib) 150 mg
O Objective response rate (ORR), Duration of response (DOR), Progression free survival (PFS), Overall survival (OS), Adverse events*, Death, Quality of life (QoL), Treatment discontinuation, Time to tumor response (TTR)
 *Any AE related to treatment
 Muscle spasms
 Alopecia
 Dysgeusia
 Fatigue
 Weight decreased
 Nausea
 Diarrhea
 Appetite decreased
 CK elevated

13. Please give a brief explanation of why it is important that the health technology assessment proposed should be conducted.

Sonidegib and vismodegib are hedgehog pathway inhibitors (HHIs) approved for the treatment of locally advanced basal cell carcinoma (la BCC). Vismodegib is currently the only targeted treatment available in Norway for patients with locally advanced BCC (laBCC) in cases where surgery and radiotherapy are inappropriate.

Despite the approval and launch of vismodegib, unmet treatment needs remain for patients with laBCC. Vismodegib demonstrated an Objective Response Rate (ORR) of 47.6% in patients with laBCC. In addition, there are safety concerns associated with the use of vismodegib. The efficacy profile of sonidegib is at least non-inferior to vismodegib with significantly improved safety. Sonidegib also is the first HHI to report QoL data, with over 80% of patients showing maintenance or improvement in QoL via EORTC QLQ-C30 as well as EORTC-H&N35 criteria.

Because of the longer response duration of treatment with sonidegib vs. vismodegib, and because the benefits of the treatment may last longer after treatment discontinuation, the sonidegib label provides the opportunity to reduce the frequency of administration from once daily to once every two weeks. This can help physicians better manage the side effect associated with the HHI treatment and lower the overall treatment cost.

Therefore, sonidegib provides an additional treatment option for HCPs and patients with a strong efficacy/safety profile and improved QoL.

14. Please comment on the technology that is proposed to be assessed with regard to the following points:

The severity of the disease/condition the health technology targets

Basal cell carcinoma (BCC) is the most common form of skin cancer. The prognosis for uncomplicated BCC is good. In a few cases, BCC cases can develop into advanced form that has a very high degree of difficulty. The disease is then called either locally advanced BCC (laBCC) or metastatic BCC (mBCC).

Expected effect

The Phase II randomized double-blind study (BOLT) demonstrated clinically meaningful responses to sonidegib 200 mg in patients with laBCC after 6-months of follow-up in the primary analysis. Longer-term follow-up at 42-months, corresponding to an overall median duration of follow-up of 50.2 months, continues to support that sonidegib is an effective treatment for patients with laBCC who are not amenable to curative surgery or radiation therapy.

The following efficacy results were demonstrated in the study:

- Tumour shrinkage is observed in 92% of the patients in the 42-month analysis.
- A disease control rate (complete response + partial response + stable disease) of 91% is shown in the 42-month analysis.
- Clinically relevant objective response rates (ORRs) are demonstrated in the 200-mg arm of 56.1% (central review based on mRECIST) and 71.2% (investigator review based on mRECIST) in the 42-month analysis
- Estimated median duration of response (DOR) was 26.1 months (central review) and 15.7 months (investigator review).
- The median progression-free survival (PFS) was 22.1 months per central review and 19.4 months per investigator review.
- Six (9.1%) patients with laBCC died within the 42-month analysis, none were suspected to be related to the study drug. Median overall survival (OS) was non-estimable, with 90.9% of patients censored. The estimated 12-month survival rate was 100%.

Safety

The safety profile of sonidegib 200 mg in patients with laBCC has been well characterized in the phase II, randomized double-blind study (BOLT). Overall, AE results suggest that sonidegib is associated with an acceptable and manageable safety profile in the intended target population. The AE profile is characterized by predictable, primarily low-grade events. These events are generally reversible and noncumulative¹. The percentage of grade 3-4 adverse events was 43% after 42-month analysis of which 32% were related to the treatment. However, discontinuations due to adverse events were low in the BOLT study

Total number of patients in Norway the health technology is applicable to

5 patients

Consequences for resource use in the public health service

None

Need for revision of existing national guidelines or preparation of new guidelines

N/A

15. Please provide references to documentation of the health technology's effect and safety (i.e. previous technology assessments). (Up to 10 key references can be provided, please do not send attachments in this step of the process):

BOLT

Migden MR, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, Herd RM, Kudchadkar R, Trefzer U, Gogov S, Pallaud C, Yi T, Mone M, Kaatz M, Loquai C, Stratigos AJ, Schulze HJ, Plummer R, Chang AL, Cornélis F, Lear JT, Sellami D, Dummer R. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jun;16(6):716-28. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70100-2. Epub 2015 May 14.

Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Lewis KD, Combemale P, Herd RM, Kaatz M, Loquai C, Stratigos AJ, Schulze HJ, Plummer R, Gogov S, Pallaud C, Yi T, Mone M, Chang AL, Cornélis F, Kudchadkar R, Trefzer U, Lear JT, Sellami D, Migden MR. The 12-month analysis from Basal Cell Carcinoma Outcomes with LDE225 Treatment (BOLT): A phase II, randomized, double-blind study of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jul;75(1):113-125.e5. doi: 10.1016/j.jaad.2016.02.1226. Epub 2016 Apr 7. PMID: 27067394.

Lear JT, Migden MR, Lewis KD, Chang ALS, Guminski A, Gutzmer R, Dirix L, Combemale P, Stratigos A, Plummer R, Castro H, Yi T, Mone M, Zhou J, Trefzer U, Kaatz M, Loquai C, Kudchadkar R, Sellami D, Dummer R. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018 Mar;32(3):372-381. doi: 10.1111/jdv.14542. Epub 2017 Nov 6.

Dummer R, Guminski A, Gutzmer R, Lear JT, Lewis KD, Chang ALS, Combemale P, Dirix L, Kaatz M, Kudchadkar R, Loquai C, Plummer R, Schulze HJ, Stratigos AJ, Trefzer U, Squitieri N, Migden MR. Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with advanced basal cell carcinoma: 42-month analysis of the phase II randomized, double-blind BOLT study. *BJD*. Volume 182, issue 6, June 2019

ERIVANCE

Sekulic A, Migden MR, Oro AE, Dirix L, Lewis KD, Hainsworth JD, et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2012a;366(23):2171-9.

Sekulic A, Migden MR, Lewis K, Hainsworth JD, Solomon JA, Yoo S, Arron ST, Friedlander PA, Marmur E, Rudin CM, Chang AL, Dirix L, Hou J, Yue H, Hauschild A; ERIVANCE BCC investigators. Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun;72(6):1021-6.e8. doi: 10.1016/j.jaad.2015.03.021. PMID: 25981002.

Sekulic, A., Migden, M. R., Basset-Seguin, N., Garbe, C., Gesierich, A., Lao. Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer*, 17(1), 332.

Indirect comparisons

Odom D, Mladi D, Purser M and Kaye J. A Matching-Adjusted Indirect Comparison of Sonidegib and Vismodegib in Advanced Basal Cell Carcinoma. *Journal of Skin Cancer* 2017(5, article ab137):1-7. 9, 53, 55, 103

Dummer R, Ascierto PA, Basset-Seguin N, Dreno B, Garbe C, Gutzmer R, et al. Sonidegib and vismodegib in the treatment of patients with locally advanced basal cell carcinoma: a joint expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol* (2020)

European treatment guidelines

Peris K, Fargnoli MC, Garbe C, Kaufmann R, Bastholt L, Seguin NB, Bataille V, Marmol VD, Dummer R, Harwood CA, Hauschild A, Höller C, Haedersdal M, Malvehy J, Middleton MR, Morton CA, Nagore E, Stratigos AJ, Szeimies RM, Tagliaferri L, Trakatelli M, Zalaudek I, Eggermont A, Grob JJ; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guidelines. *Eur J Cancer*. 2019 Sep;118:10-34.

16. Please provide the name of the marketing authorization holder/manufacturer/supplier of the health technology (if applicable/available):

Sun pharma

17. Marketing Authorization Status (MA) or CE-marking: When is MA or CE- marking expected? If possible, provide the time of planned marketing:

Marketing Authorization was granted 2015-08-17

18. Additional relevant information (up to 300 words.)

Despite the approval and launch of vismodegib, unmet treatment needs remain for patients with laBCC. Vismodegib demonstrated an Objective Response Rate (ORR) of 47.6% in patients with laBCC. In addition, there are safety concerns associated with the use of vismodegib. The efficacy profile of sonidegib is at least non-inferior to vismodegib with significantly improved safety. Sonidegib also is the first HHI to report QoL data, with over 80% of patients showing maintenance or improvement in QoL via EORTC QLQ-C30 as well as EORTC-H&N35 criteria.

Because of the longer response duration of treatment with sonidegib vs. vismodegib, and because the benefits of the treatment may last longer after treatment discontinuation, the sonidegib label provides the opportunity to reduce the frequency of administration from once daily to once every two weeks. This can help physicians better manage the side effect associated with the HHI treatment and lower the overall treatment cost.

Therefore, sonidegib provides an additional treatment option for HCPs and patients with a strong efficacy/safety profile and improved QoL.

19. Interests and potential conflicts of interests

Please describe the proposer's relationships or activities that may affect, be influenced by, or be perceived by others to be important for further management of the health technology that is proposed assessed. (E.g. proposer has financial interests in the matter. Proposer has or has had assignments in connection with the technology or to other actors with interest in the technology)

None



Bestilling nr: ID2021_035

Tittel på bestillingen:

Sonidegib (Odomzo) ved basalcellekarsinom (forslag)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Sonidegib er en hedgehogsignalveihemmer (HHI) som tas peroralt og er formulert i 200 mg kapsler. Legemiddelet har MT til behandling av voksne pasienter med lokalavansert basalcellekarsinom (laBCC) som ikke er egnet for kurativ kirurgi eller strålebehandling.

Basalcellekarsinom er en hudkrefttype med svært god prognose. I praksis er det ingen økt dødelighet knyttet til sykdommen grunnet minimalt potensiale for metastasering. Lokalavansert BCC som ikke kan behandles adekvat med kirurgi eller stråling er aktuelle for systemisk behandling. Førstevalg er HHlene vismodegib og sonidegib.

Historikk

Legemiddelet fikk MT i 2015. Per i dag er ikke sonidegib markedsført i Norge. ATC-koden ble flyttet over til sykehus i 2017.

I forbindelse med overføring av finansieringsansvar til RHFene i 2017 ble det bestilt en hurtig metodevurdering av *vismodegib* (ID2017_043). Metodevurdering ble avbestilt 21.8.2017. Vismodegib er tatt i bruk i helseforetakene til behandling av basalcellekarsinom.

Innsendt begrunnelse

Forslagsstiller (Sun Pharmaceuticals) foreslår en forenklet vurdering med vismodegib som komparator. Det argumenteres for at sonidegib har en effektprofil som minst viser non-inferiority mot vismodegib med lokalavansert BCC, og har data på livskvalitet med EORTC QLQ-30, samt mer gunstig sikkerhetsprofil.

Forslagsstiller argumenterer også for at sonidegib kan gi lenger behandlingsrespons enn vismodegib, og at sonidegib i tillegg kan administreres hver andre uke til forskjell fra daglig med vismodegib med lavere behandlingskostnader.

Effektdokumentasjon

Forslagsstiller viser til BOLT-studien, en randomisert, blindet fase 2-studie av to ulike doseringsnivåer av sonidegib hos 230 pasienter med laBCC og metastatisk BCC. Primærutfallsmål var objektiv responsrate (ORR). ORR for laBCC var 56,1 % og 71,2 % (hhv central og investigator review) ved laBCC etter 30 måneder.

Det mangler head-to-head-studier av seonidegib mot vosmodegib, men en metaanalyse av HHI i behandling av BCC viste liknende ORR for de to legemidlene.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Sonidegib har ikke godkjent pris.

Maks AUP for aktuelt sammenlikningsalternativ vismodegib 69461,70 kr for 28 kapsler a 150mg. Dosering er 150 mg 1 gang daglig, og behandlingsslengde spesifiseres ikke.

Finansieringsordning:

Sykehus

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Har MT til aktuell indikasjon (14.08.2015, fornyet i 2020)



Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnetthet:

Om lag 5 pasienter med lokalavansert BCC er aktuelle for behandling med sonidegib hvert år i Norge. Legemiddelet vil komme inn i samme behandlingslinje som vismodegib.

Mer informasjon:

- Preparatomtale sonidegib: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/odomzo-epar-product-information_no.pdf
- Om BCC: <https://sml.snl.no/basalcellekarsinom>
- Om behandling av BCC: [Systemic treatment of advanced cutaneous squamous and basal cell carcinomas - UpToDate](#)
- Bestilling vismodegib: [Vismodegib \(Erivedge\) \(nyemetoder.no\)](#)

Studier:

- Metaanalyse: [Efficacy, safety, and comparison of sonic hedgehog inhibitors in basal cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis - PubMed \(nih.gov\)](#)
- BOLT-studien: [A Phase II Study of Efficacy and Safety in Patients With Locally Advanced or Metastatic Basal Cell Carcinoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)
- BOLT-studien publisasjon: [Long-term efficacy and safety of sonidegib in patients with locally advanced and metastatic basal cell carcinoma: 30-month analysis of the randomized phase 2 BOLT study - PubMed \(nih.gov\)](#)

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_035

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: Sissi 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 1.5.2017 NEI ☐

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

Kreftlegemiddel overført fra Folketrygden

Saksnummer 057-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_036 Blinatumomab (Blinicyto) som konsolideringsterapi i monoterapi til behandling av barn, 1 år eller eldre, med høyrisiko førstegangs tilbakefall av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi. (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU. Under vurdering hos EMA.
- Orphan drug designation status.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning.
- Blinatumomab er et monoklant antistoff.
- Cirka 15 % av barn med BCP-ALL relapserer etter standard behandling. Det er pasienter med høy risiko ved første tilbakefall som kan være aktuelle for å motta blinatumomab som konsolidering.
- Dagens behandling avhenger av hva slags type leukemi pasienten har. Pasienter behandles i henhold til Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi (NOPHO)-protokollen.
- Identifisert en fase III-studie på barn opp til 17 år med Event-free survival(EFS) som hovedutfallsmål som ventes ferdig i 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: Har ingen klinisk erfaring med metoden.

- Det er et klinisk behov for metoden.
- Bør prioriteres for metodevurdering da kan øke overlevelse og være mindre toksisk enn intensiv cellegift hos barn og unge voksne som gjennomgår behandling.
- Behandling med immunterapi - blinatumomab gir bedre resultater en standardkjemoterapi som gis i dag.

Samlet vurdering/prioritering fra: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Faglig innspill: Har gitt blinatumomab til et fåtall barn, med forventet effekt og bivirkningsprofil.

- Det er klinisk behov for metoden.
- For indikasjonen(e) finnes svært få andre effektive metoder; disse pasientene er som oftest kjemoresistente, og videre intensivering av standard behandling (kjemoterapi) vil hovedsakelig øke toksisitet uten å oppnå sikker effekt.
- Bør prioriteres for metodevurdering. Særlig for pasienter med høyrisiko tilbakefall bør metodeevalueringen gjennomføres så raskt som mulig. Basert på meget sterke kliniske studier gir vi blinatumomab nå til disse pasientene på individuell søknad siden vi oppfatter det som «uetisk» ikke å gi blinatumomab til denne pasientgruppen etter at overlevelsen er så pass mye bedre med blinatumomab.

Se vedlagt innspill, som gjelder for både metode ID2021_036 og ID2021_047, i sin helhet.

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Faglig innspill:

- Er positiv til blinatumomab – det trengs alternativer til en vanskelig gruppe med pasienter.
- Det mangler fortsatt data på barn/ungdom, ikke minst langtidsobservasjoner.
- Blinatumomab gis som kontinuerlig infusjon i 28 dager. Pasientene kan være hjemme for det meste uke 2-4.
- Se vedlagt innspill, som gjelder for både metode ID2021_036 og ID2021_047, i sin helhet.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Kan påvirke Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (26.05.2020). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.05.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Blinatumomab (Blinicyto) som konsolideringsterapi i monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med høyrisiko førstegangs tilbakefall av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL)

1.1 Oppsummering

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC19

Virkestoffnavn:
Blinatumomab

Handelsnavn: Blincyto (2)

Legemiddelform: Pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Amgen (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
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

☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ 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](https://om.mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Leukemi (blodkreft) kan utvikles ved at en umoden blodcelle, som har evne til selvfornyelse og vekstfortrinn i forhold til normale celler, grunnlegger en leukemisk klon. En leukemisk klon vil gradvis erobre hele benmargen, og i de fleste tilfeller spre seg til blodet. Leukemi deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av de ulike celletypene. Ved akutt lymfatisk leukemi (ALL) er det hurtig, ukontrollert vekst av umodne hvite blodceller kalt lymfocytter (lymfoblaster) (3) ALL er den vanligste formen for leukemi blant barn og barn utgjør cirka 85 prosent av tilfellene. Den er mest vanlig hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. (4)

I 2019 fikk 54 barn og unge under 19 år leukemi i Norge, 29 gutter og 25 jenter. (4) Antall pasienter forventes å være svært få. Det diagnostiseres omtrent 35-40 nye tilfeller av leukemi blant barn under 15 år i Norge hvert år. De fleste (80-85 %) er ALL. Ca. 15 % av barn med BCP-ALL relapserer etter standard behandling. Det er pasienter med høy risiko ved første tilbakefall som kan være aktuelle for å motta blinatumomab som konsolidering. (5)

Dagens behandling

Behandlingen avhenger av hva slags type leukemi pasienten har. I den innledende behandlingen er det et mål å slå sykdommen tilbake slik at man ikke finner kreftceller i kroppen lenger. I denne fasen blir cellegift gitt intravenøst. Stamcelletransplantasjon (benmargstransplantasjon) vil være aktuelt for de som har dårlig respons på cellegift de 4 første ukene eller ikke blir kreftfrie i løpet av 2-3 måneders behandling. Denne gruppen kan også være aktuell for genterapi, kalt CAR-T, som går ut på at pasientens immunceller endres genetisk for å bedre kunne gjenkjenne og drepe kreftceller. (4)

Pasienter behandles i henhold til NOPHO-protokollen. (6)

Virkningsmekanisme	Blinatumomab er en bi-specific T-cell engager (BiTE) som virker ved å kryssbinde seg spesifikt til overflatemolekylene CD3 på T-celler, og CD19 på B-celler. Denne kryssbindingen kobler sammen T- og B-celler slik at T-cellene kan utøve cytotoxisk aktivitet på den kryssbundne B-cellen og forårsaker celledød. (2)
Tidligere godkjent indikasjon	Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) $\geq 0,1\%$. Som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med Philadelphia-kromosomnegativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor ALL etter å ha mottatt minst 2 tidligere behandlinger eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (2).
Mulig indikasjon	Som konsolideringsterapi i monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med høyrisiko førstegangs tilbakefall av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) (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) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode 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
Barn opp til 17 år med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor ALL (N=111)	Blinatumomab som kontinuerlig i.v. infusjon i 4 uker	Høy risiko konsolidering 3 (HC3) kjemoterapi i en uke og 3 uker uten behandling	Event-free survival (EFS)	NCT02393859 , Fase 3	Aktiv, forventet ferdig november 2022

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Nye metoder: ID2015_013 Blinatumomab (Blincyto) , ID2017_067 Blinatumomab (Blincyto) - Indikasjon II , ID2019_118 Blinatumomab (Blincyto) - Indikasjon III Det er identifisert seks metoder (fire legemidler) i Nye Metoder for ALL.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en systematisk oversikt (7)
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (8)

4. Referanser

- (1) European Medicines Agency, EMA. Hentet 07.12.2020, fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-9-12-november-2020-meeting_en.pdf
- (2) European Medicines Agency, EMA. Hentet 02.12.2020, fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>
- (3) Leukemi (blodkreft) Kreftlex. Hentet 02.12.2020, fra <https://kreftlex.no/Leukemi>
- (4) Leukemi hos barn, blodkreft, kreftforeningen. Hentet 02.12.2020, fra <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/leukemi-hos-barn/>
- (5) Innspill fra legemiddelets rettighetshaver. Mottatt 04.12.2020 gjennom Legemiddelverkets nettskjema «Innspill til metodevarsel for legemidler»: [Innspill til metodevarsel for legemidler \(wufoo.com\)](https://www.wufoo.com)
- (6) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, helsedirektoratet. Hentet 07.12.2020, fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/leukemier-og-lymfomer/leukemier>
- (7) Epratuzumab and Blinatumomab as Therapeutic Antibodies for Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Perspectives, Pubmed. Hentet 07.12.2020, fra <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28088906/>
- (8) Blinatumomab, (18.11.2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 07.12.2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/blinatumomab/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_036 Blinatumomab (Blinicyto) som konsolideringsterapi i monoterapi til behandling av barn, 1 år eller eldre, med høyrisiko førstegangs tilbakefall av Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Blinatumomab er immunterapi medikament som forbedrer resultatene for noen barn med tilbakefall leukemi. Nye funn fra kliniske studier viser at behandling med immunterapi medikamentet- blinatumomab (Blinicyto) gir bedre resultater en standardkjemoterapi for barn og unge voksne med høy eller middels risiko B-celle akutt lymfoblastisk leukemi (B-ALL) som har gått tilbakefall.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Teoretisk
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Blinatumomab kan øke overlevelse og være mindre toksisk enn intensiv cellegift hos barn og unge voksne som gjennomgår 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)	Standard kjemoterapi
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Behandling med immunterapi - blinatumomab (Blinicyto) gir bedre resultater en standardkjemoterapi.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Dorota Wojcik	overlege	Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales

<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_036 og _047. Blinatumomab (barn)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Fagansvarlig overlege for pediatriske stamcelletransplantasjoner (landsfunksjon), barneonkolog. Initiert behandling med Blinatumomab hos noen få barn med ALL som faller innenfor omsøkt indikasjon; godkjent på individuelt søknad til medisinsk fagdirektør. Studielege for 2 kliniske studier med Blinatumomab (1 avsluttet, 1 pågående). Nasjonalt ansvarlig for pediatrisk ALL residivprotokoll (høyrisiko) for barn.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Det er et stort klinisk behov for Blinatumomab for 2 pasientgrupper: 1) Det foreligger meget overbevisende dokumentasjon for at Blinatumomab gir signifikant gevinst (20%) i overlevelsen for barn med høyrisiko ALL tilbakefall (søknad ID2021_036); det er et sterkt ønske fra fagmiljøet om at Blinatumomab metodeevalueres og godkjennes raskest mulig for denne pediatriske pasientgruppen med i utgangspunktet svært dårlig prognose. 2) Det er også behov for Blinatumomab for pasienter som ikke kommer inn i dyp nok remisjon med kjemobehandling for å kunne gå videre til transplantasjon (restsykdom); disse pasientene har dokumentert effekt av Blinatumomab som bro til etterfølgende transplantasjon
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Erfaring med Blinatumomab i klinisk praksis (barneonkolog på Rikshospitalet); erfaring fra forskning (studielege for utprøvende behandling med Blinatumomab). Erfaring fra internasjonale faggrupper som omtaler og evaluerer effekt av Blinatumomab for omsøkt pasientgruppe. Relativt få pasienter som har mottatt Blinatumomab i Norge enn så lenge, derfor er personlig erfaring vedrørende effekt begrenset. Vi har gitt Blinatumomab til et fåtall barn, med forventet effekt og bivirkningsprofil.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, særlig for pasienter med høyrisiko tilbakefall bør metodeevalueringen gjennomføres så raskt som mulig. Basert på meget sterke kliniske studier gir vi Blinatumomab nå til disse pasientene på individuell søknad siden vi oppfatter det som «uetisk» ikke å gi Blinatumomab til denne pasientgruppen etter at overlevelsen er så pass mye bedre med Blinatumomab. Også for pasienter som er MRD+ før transplantasjon er dokumentasjonen så pass entydig at

	metodeevalueringen bør prioriteres slik at behandlingen raskest mulig vil komme barn med ALL til gode.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, for alle omsøkte indikasjonene; viktigst er von Stackelberg et al., JCO 2016; Brown et al., JAMA 2021; Locatelli et al., JAMA 2021
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	For omsøkte indikasjoner finnes svært få andre effektive metoder; disse pasientene er som oftest kjemoresistente, og videre intensivering av standard behandling (kjemoterapi) vil hovedsakelig øke toksisitet (som signifikant overstiger toksisitet til Blinatumomab, se artiklene i JAMA 2021) uten å oppnå sikker effekt. Ved flergangs residiv/refraktær sykdom kan noen pasienter være kandidater til CD19CART behandling (Kymriah).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Blinatumomab er et meget effektivt medikament for barn som er MRD+ etter kjemoterapi og før transplantasjon (og som av den grunn ikke vil nå potensiell helbredende transplantasjon), og for barn med høyrisiko tilbakefall og refraktær ALL sykdom; studiene er entydige. Det er svært få pasienter i Norge som vil kvalifisere for omsøkt indikasjon (1-3 pasienter i året); disse pasientene har uten Blinatumomab dårlig sjanse for overlevelse. Blinatumomab kan være eneste bro til helbredende transplantasjon; hele det pediatriiske fagmiljøet i Norge ønsker sterkt at metodeevalueringen gjennomføres med høy prioritet og raskt, og forhåpentligvis med positiv utfall.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jochen Büchner	Fagansvarlig overlege, barneonkolog.	Barneavdeling for kreft og blodsykdommer, Oslo universitetssykehus

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_036 og 2021_047 Blincyto	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Blinatumomab er et lovende medikament innen behandling av «vanskelig» ALL hos barn. I vår gjeldende internasjonale ALL protokoll (ALLTogether) inngår blinatumomab som en intervensjon for pas med Mb Down (fase 2). (Down ALL pas har høy risk for residiv).
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har noe erfaring med bruk av blincyto i behandling og deltar i en klinisk studie.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi er jo på intens leting etter nye medikamenter til en vanskelig gruppe pasienter. Jeg er foreløpig veldig positiv til blina.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det mangler fortsatt tyngre data på barn/ungdom, ikke minste langtidsobservasjoner.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Blina gis som kontinuerlig infusjon i 28 dager. Pas kan være hjemme for det meste uke 2-4.
Generell tilbakemelding fra kliniker	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bendik Lund	Overlege Barn kreft- og blodsykdommer	St.Olavs hospital

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

SLV sin anbefaling om en forenklet vurdering støttes
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_036

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 kreft hos barn (26.05.2020)

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: 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 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført 1.5.2017, ny indikasjon orphan drug

Saksnummer 058-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_047 Blinatumomab (Blinicyto) - Monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med Philadelphia kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfatisk leukemi (ALL), etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogene hematopoietisk stamcelletransplantasjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Kjent indikasjon for virkestoffet. Metoden har MT i Norge og EU.
- Legemiddelform: infusjon.
- ALL vanligste formen for leukemi blant barn.
- Diagnostiseres omtrent 35-40 nye tilfeller av leukemi blant barn under 15 år i Norge hvert år. 80-85% er ALL.
- Dagens behandling består i første omgang av cellegift, stamcelletransplantasjon er aktuelt for de som har dårlig respons på dette. Denne gruppen kan også være aktuell for genterapi – CAR-T. Pasienter behandles i henhold til Nordisk forening for pediatrik hematologi og onkologi (NOPHO)-protokollen.
- Identifisert en fase III studie som er forventet ferdig des. 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: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Det er klinisk behov for metoden. For indikasjonen(e) finnes svært få andre effektive metoder: disse pasientene er som oftest kjemoresistente, og videre intensivering av standard behandling (kjemoterapi) vil hovedsakelig øke toksisitet uten å oppnå sikker effekt. Bør prioriteres for metodevurdering. Særlig for pasienter med høyrisiko tilbakefall bør metodeevalueringen gjennomføres så raskt som mulig. Basert på meget sterke kliniske studier gir vi blinatumomab nå til disse pasientene på individuell søknad siden vi oppfatter det som «uetisk» ikke å gi blinatumomab til denne pasientgruppen etter at overlevelsen er så pass mye bedre med blinatumomab.

Se vedlagt innspill, som gjelder for både metode ID2021_036 og ID2021_047, i sin helhet.

Helse Midt Norge RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Er positiv til blinatumomab – det trengs alternativer til en vanskelig gruppe med pasienter. Det mangler fortsatt data på barn/ungdom, ikke minst langtidsobservasjoner. Blinatumomab gis som kontinuerlig infusjon i 28 dager. Pasientene kan være hjemme for det meste uke 2-4. *Se vedlagt innspill, som gjelder for både metode ID2021_036 og ID2021_047, i sin helhet.*

Samlet vurdering/anbefaling: Støtter anbefaling om forenklet metodevurdering.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn kan påvirkes. Ser behov for hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret overført fra folketrygden 01.05.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Blinatumomab (Blinicyto) som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger, eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon

1.1 Oppsummering

Metoden er en kjent indikasjon for virkestoffet, og metoden har MT i Norge og EU (1)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC19

Virkestoffnavn:
Blinatumomab

Handelsnavn: Blincyto (2)

Legemiddelform: Pulver til konsentrat og væske til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver:
Amgen (2)

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

☒ 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
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Etske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ 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](https://om.mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Leukemi (blodkreft) kan utvikles ved at en umoden blodcelle, som har evne til selvfornyelse og vekstfortrinn i forhold til normale celler, grunnlegger en leukemisk klon. En leukemisk klon vil gradvis erobre hele benmargen, og i de fleste tilfeller spre seg til blodet. Leukemi deles inn i akutte og kroniske former, etter modenhetsgraden av de ulike celletypene. Ved akutt lymfatisk leukemi (ALL) er det hurtig, ukontrollert vekst av umodne hvite blodceller kalt lymfocytter (lymfoblaster) (3) ALL er den vanligste formen for leukemi blant barn og barn utgjør cirka 85 prosent av tilfellene. Den er mest vanlig hos små barn (2–5 år), men forekommer også i tenårene. (4)

I 2019 fikk 54 barn og unge under 19 år leukemi i Norge, 29 gutter og 25 jenter (4). Det diagnostiseres omtrent 35-40 nye tilfeller av leukemi blant barn under 15 år i Norge hvert år. De fleste (80-85 %) er ALL (5)

Dagens behandling

Behandlingen avhenger av hva slags type leukemi pasienten har. I den innledende behandlingen er det et mål å slå sykdommen tilbake slik at man ikke finner kreftceller i kroppen lenger. I denne fasen blir cellegift gitt intravenøst. Stamcelletransplantasjon (benmargstransplantasjon) vil være aktuelt for de som har dårlig respons på cellegift de 4 første ukene eller ikke blir kreftfrie i løpet av 2-3 måneders behandling. Denne gruppen kan også være aktuell for genterapi, kalt CAR-T, som går ut på at pasientens immunceller endres genetisk for å bedre kunne gjenkjenne og drepe kreftceller (4).

Pasienter behandles i henhold til NOPHO-protokollen (6).

Virkningsmekanisme

Blinatumomab er en bi-specific T-cell engager (BiTE) som virker ved å kryssbinde seg spesifikt til overflatemolekylene CD3 på T-celler, og CD19 på B-celler. Denne kryssbindingen kobler sammen T- og B-celler slik at T-cellene kan utøve cytotoksisk aktivitet på den kryssbundne B-cellen og forårsaker celledød (2).

Andre godkjente indikasjoner

Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL).

Som monoterapi til behandling av voksne med Philadelphiakromosomnegativ CD19-positiv B-prekursor ALL ved 1. eller 2. fullstendige remisjon som er MRD-positiv (Minimal Residual Disease) $\geq 0,1\%$ (1).

Aktuell indikasjon

Som monoterapi til behandling av barn ≥ 1 år med Philadelphia-kromosom-negativ CD19-positiv residiverende eller refraktær B-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) etter å ha mottatt minst to tidligere behandlinger, eller som får tilbakefall etter å ha mottatt tidligere allogene hematopoietiske stamcelletransplantasjon (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)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

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 opp til 30 år med første tilbakefall av B-ALL (N=598)	Blinatumomab i 5 uker før allogen HSCT	Kjemoterapi	Disease free survival (DFS)	NCT02101853 Fase 3	Aktiv, forventet ferdig desember 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Nye metoder: ID2015 013 Blinatumomab (Blincyto) , ID2017 067 Blinatumomab (Blincyto) - Indikasjon II , ID2019 118 Blinatumomab (Blincyto) - Indikasjon III Det er identifisert seks metoder (fire legemidler) i Nye metoder for ALL.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	Det foreligger minst en systematisk oversikt (7)
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel (8)

4. Referanser

- (1) European Medicines Agency, EMA. Hentet 12.01.2021, fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blincyto-epar-product-information_no.pdf
- (2) European Medicines Agency, EMA. Hentet 02.12.2020, fra <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/blincyto>
- (3) Leukemi (blodkreft) Kreftlex. Hentet 02.12.2020, fra <https://kreftlex.no/Leukemi>
- (4) Leukemi hos barn, blodkreft, kreftforeningen. Hentet 02.12.2020, fra <https://kreftforeningen.no/om-kreft/kreftformer/leukemi-hos-barn/>
- (5) Innspill fra legemiddelets rettighetshaver. Mottatt 04.12.2020 gjennom Legemiddelverkets nettskjema «Innspill til metodevarsel for legemidler»: [Innspill til metodevarsel for legemidler \(wufoo.com\)](https://www.wufoo.com)
- (6) Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn, helsedirektoratet. Hentet 07.12.2020, fra <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/barnekreft/behandling-av-kreftsykdommer/leukemier-og-lymfomer/leukemier>
- (7) Epratuzumab and Blinatumomab as Therapeutic Antibodies for Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia: Current Status and Future Perspectives, Pubmed. Hentet 07.12.2020, fra <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28088906/>
- (8) Blinatumomab, (18.11.2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 07.12.2020, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/blinatumomab/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_036 og _047. Blinatumomab (barn)	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Fagansvarlig overlege for pediatriske stamcelletransplantasjoner (landsfunksjon), barneonkolog. Initiert behandling med Blinatumomab hos noen få barn med ALL som faller innenfor omsøkt indikasjon; godkjent på individuelt søknad til medisinsk fagdirektør. Studielege for 2 kliniske studier med Blinatumomab (1 avsluttet, 1 pågående). Nasjonalt ansvarlig for pediatrisk ALL residivprotokoll (høyrisiko) for barn.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Det er et stort klinisk behov for Blinatumomab for 2 pasientgrupper: 1) Det foreligger meget overbevisende dokumentasjon for at Blinatumomab gir signifikant gevinst (20%) i overlevelsen for barn med høyrisiko ALL tilbakefall (søknad ID2021_036); det er et sterkt ønske fra fagmiljøet om at Blinatumomab metodeevalueres og godkjennes raskest mulig for denne pediatriske pasientgruppen med i utgangspunktet svært dårlig prognose. 2) Det er også behov for Blinatumomab for pasienter som ikke kommer inn i dyp nok remisjon med kjemobehandling for å kunne gå videre til transplantasjon (restsykdom); disse pasientene har dokumentert effekt av Blinatumomab som bro til etterfølgende transplantasjon
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Erfaring med Blinatumomab i klinisk praksis (barneonkolog på Rikshospitalet); erfaring fra forskning (studielege for utprøvende behandling med Blinatumomab). Erfaring fra internasjonale faggrupper som omtaler og

	evaluerer effekt av Blinatumomab for omsøkt pasientgruppe. Relativt få pasienter som har mottatt Blinatumomab i Norge enn så lenge, derfor er personlig erfaring vedrørende effekt begrenset. Vi har gitt Blinatumomab til et fåtall barn, med forventet effekt og bivirkningsprofil.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, særlig for pasienter med høyrisiko tilbakefall bør metodeevalueringen gjennomføres så raskt som mulig. Basert på meget sterke kliniske studier gir vi Blinatumomab nå til disse pasientene på individuell søknad siden vi oppfatter det som «uetisk» ikke å gi Blinatumomab til denne pasientgruppen etter at overlevelsen er så pass mye bedre med Blinatumomab. Også for pasienter som er MRD+ før transplantasjon er dokumentasjonen så pass entydig at metodeevalueringen bør prioriteres slik at behandlingen raskest mulig vil komme barn med ALL til gode.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, for alle omsøkte indikasjonene; viktigst er von Stackelberg et al., JCO 2016; Brown et al., JAMA 2021; Locatelli et al., JAMA 2021
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	For omsøkte indikasjoner finnes svært få andre effektive metoder; disse pasientene er som oftest kjemoresistente, og videre intensivering av standard behandling (kjemoterapi) vil hovedsakelig øke toksisitet (som signifikant overstiger toksisitet til Blinatumomab, se artiklene i JAMA 2021) uten å oppnå sikker effekt. Ved flergangs residiv/refraktær sykdom kan noen pasienter være kandidater til CD19CART behandling (Kymriah).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Blinatumomab er et meget effektivt medikament for barn som er MRD+ etter kjemoterapi og før transplantasjon (og som av den grunn ikke vil nå potensiell helbredende transplantasjon), og for barn med høyrisiko tilbakefall og refraktær ALL sykdom; studiene er entydige. Det er svært få pasienter i Norge som vil kvalifisere for omsøkt indikasjon (1-3 pasienter i året); disse pasientene har uten Blinatumomab dårlig sjanse for overlevelse. Blinatumomab kan være eneste bro til helbredende transplantasjon; hele det pediatriske

	fagmiljøet i Norge ønsker sterkt at metodeevalueringen gjennomføres med høy prioritet og raskt, og forhåpentligvis med positiv utfall.
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Jochen Büchner	Fagansvarlig overlege, barneonkolog.	Barneavdeling for kreft og blodsykdommer, Oslo universitetssykehus

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_036 og 2021_047 Blincyto	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Blinatumomab er et lovende medikament innen behandling av «vanskelig» ALL hos barn. I vår gjeldende internasjonale ALL protokoll (ALLTogether) inngår blinatumomab som en intervensjon for pas med Mb Down (fase 2). (Down ALL pas har høy risk for residiv).
Er det klinisk behov for metoden?	
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har noe erfaring med bruk av blincyto i behandling og deltar i en klinisk studie.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Vi er jo på intens leting etter nye medikamenter til en vanskelig gruppe pasienter. Jeg er foreløpig veldig positiv til blina.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Det mangler fortsatt tyngre data på barn/ungdom, ikke minste langtidsobservasjoner.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Blina gis som kontinuerlig infusjon i 28 dager. Pas kan være hjemme for det meste uke 2-4.
Generell tilbakemelding fra kliniker	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Bendik Lund	Overlege Barn kreft- og blodsykdommer	St.Olavs hospital

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

SLV sin anbefaling om en forenklet vurdering støttes
--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_047

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 med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft hos barn (26.05.2020)

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: 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 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden

Saksnummer 059-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_037 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaksel og antrasyklinbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av voksne med lokalavansert eller tidlig trippelnegativ brystkreft.

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske
- Atezolizumab er et humanisert immunoglobulin G1 monoklonalt antistoff.
- Trippel-negativ brystkreft (TNBC) er en undergruppe som forekommer hos omtrent 15 %.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Folkehelseinstituttet (FHI) kommenterer at det anates at behandling vil kreve test for PD-L1-uttrykk. Videre kommenterer FHI at FDA har godkjent VENTANA PD-L1 (SP142) Assay som companion diagnostics til atezolizumab ved urotelialt karsinom, trippelnegativ brystkreft, og ikke-småcellet lungekreft.
- Identifisert en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase III-studie som det foreligger resultater ifra.
- Legemiddelverket foreslår en 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:

Innspill: Se faglig innspill under «Innspill fra Helsedirektoratet».

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)

Innspill fra fagmiljøet: Det er svært gode data på bedring av patologisk komplett respons for pasienter i IMPASSION 031 studien (som er grunnlaget for metodevarselet). Dette gjør at denne behandlingen er høyaktuell for å bedre mulighetene for å gjennomføre brystbevarende kirurgi og redusere behov for aksilledisseksjon for pasienter med store svulster eller metastaser til lymfeknuter før oppstart av behandling. I tillegg er det fra tidligere kjent at det er en klar sammenheng mellom pCR etter neoadjuvant behandling og bedret overlevelse. Viktig metode å få vurdert.

Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaksel og antrasyklinbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av lokalavansert eller tidlig trippelnegativ brystkreft (TNBC) hos voksne

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) [1].

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01XC32

Virkestoffnavn:
atezolizumab

Handelsnavn: Tecentriq

Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Roche Registration GmbH [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; Brystkreft

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 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

Brystkreft er den vanligste kreftformen blant kvinner. I 2019 fikk 3 726 kvinner brystkreft, som er det høyeste antallet som noen gang er registrert i Norge. Median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år [3]. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre steder i kroppen). 5-års relativ overlevelse for kvinner er på 92 % [3]. 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 [4]. Lokalavansert brystkreft har en betraktelig bedre prognose enn brystkreft hvor fjernspredning er påvist.

Trippel-negativ brystkreft (TNBC) er en undergruppe av brystkreft som forekommer hos omtrent 15 prosent av pasientene. Hos disse pasientene mangler kreftcellene reseptorer som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 ikke er til stede i cellene (eller kun i små mengder). Dette gjør at hormonblokkerende behandling, samt behandling som bruker vekststimulerende signaler som går via HER2-protein, er uten effekt. TNBC anses å være noe mer aggressiv og kan spre seg oftere enn andre brystkreftypene [4, 5].

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for brystkreft oppdatert i 2020 [4]. Neoadjuvant behandling innebærer systemisk behandling før lokal behandling (kirurgi og/eller strålebehandling). I mange tilfeller inkluderer neoadjuvant behandling bruk av kjemoterapi [4]. EC90 x 4 etterfulgt av 12 ukers taxanbehandling er anført som foretrukket neoadjuvant behandling for pasienter med TNBC. Alternative behandlingsopsjoner (etter individuell vurdering) er:

- Taxan + carboplatin i 12 uker etterfulgt av EC90 x 4
- Dose dense behandling i form av EC90 x 4 (q2w) etterfulgt av docetaxel x 4 (q2w) eller paklitaxel x 12 (1qw)

Virkningsmekanisme

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet [2].

Tidligere godkjent indikasjon

Atezolizumab (Tecentriq) er fra tidligere indisert til behandling av voksne pasienter med ulike krefttyper, blant annet noen typer ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. I tillegg er atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel indisert til behandling av voksne med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBC hvor tumor har PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$, og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi for metastatisk sykdom [2].

Mulig indikasjon

Indikasjonsutvidelsen vil trolig omfatte atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel og antrasyklinbasert kjemoterapi til neoadjuvant behandling av lokalavansert eller tidlig trippelnegativ brystkreft (TNBC) hos voksne [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)
☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

Det antas at behandling vil kreve test for PD-L1-uttrykk. FDA har godkjent VENTANA PD-L1 (SP142) Assay som companion diagnostics til atezolizumab ved urotelialt karsinom, tripplnegativ brystkreft, og ikke-småcellet lungekreft. FHI har tidligere laget metodevarsel på test for PD-L1-uttrykk og behandling med atezolizumab ved urotelialt karsinom, og har på bakgrunn av dette fått oppdrag om nasjonal vurdering om kommersielt tilgjengelige PD-L1-tester til bruk ved urotelialt karsinom.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en klinisk studie (randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase III-studie).

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med TNBC (HER2-negativ, ER-negativ og PgR-negativ) (estimert N = 324)	Neoadjuvant kjemoterapi + atezolizumab (840 mg) Neoadjuvant kjemoterapi bestod av nab-paklitaksel + doksorubicin + cyklofosfamid.	Neoadjuvant kjemoterapi + placebo Neoadjuvant kjemoterapi bestod av nab-paklitaksel + doksorubicin + cyklofosfamid.	Primært: antall pasienter med komplett respons Sekundære: event-free survival (EFS), disease-free survival (DFS), totaloverlevelse (OS), livskvalitet (EORTC), bivirkninger, ++	NCT03197935 Impassion031-studie. Randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase III-studie.	Resultater foreligger.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Vi har identifisert totalt 18 legemidler (26 ulike forslag/ID) for behandling av brystkreft (forskjellige legemidler, delpopulasjoner og behandlingslinjer) registrert i NyeMetoder; ett av disse er til neoadjuvant behandling av brystkreft (ID2015_023).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt [6].
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel [7].

4. Referanser

- [1] Committee for medicinal products for human use (CHMP). Agenda for the meeting on 07-10 December 2020. European Medicines Agency. [oppdatert 7 desember 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf
- [2] Preparatomtale Tecentriq. European Medicines Agency. [oppdatert 19 oktober 2020]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentrig-epar-product-information_no.pdf
- [3] Brystkreft. Kreftregisteret. [oppdatert 2 desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>
- [4] Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. Helsedirektoratet. [oppdatert 14 august 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram>
- [5] Trippel-negativ brystkreft. Brystkreftforeningen. [hentet 18 januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft>
- [6] Atezolizumab with chemotherapy for neoadjuvant treatment of resectable early or locally advanced invasive triple-negative breast cancer [ID1574]. National Institute for Health and Care Excellence. [hentet 19 januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10531>
- [7] Atezolizumab in combination with nab-paclitaxel as neoadjuvant treatment for early stage triple-negative breast cancer. National Institute for Health Research (NIHR) Innovation Observatory. [oppdatert November 2018]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/atezolizumab-in-combination-with-nab-paclitaxel-as-neoadjuvant-treatment-for-early-stage-triple-negative-breast-cancer/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_037

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:

Innspill fra fagmiljøet: Det er svært gode data på bedring av patologisk komplett respons for pasienter i IMPASSION 031 studien (som er grunnlaget for metodevarselet). Dette gjør at denne behandlingen er høyaktuell for å bedre mulighetene for å gjennomføre brystbevarende kirurgi og redusere behov for aksilledisseksjon for pasienter med store svulster eller metastaser til lymfeknuter før oppstart av behandling. I tillegg er det fra tidligere kjent at det er en klar sammenheng mellom pCR etter neoadjuvant behandling og bedret overlevelse Viktig metode å få vurdert.

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 15.07.2017 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 060-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_038 Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling ved HR-positiv, HER2-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA. Under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: tablett.
- Abemaciclib er en hemmer av enzymene CDK4 og CDK6 (Cyclin-Dependent Kinase), som har en fremmede effekt på celledelingen hos både normale celler og kreftceller. Hos mange kreftceller er det vist en økt aktivitet av CDK4 og CDK6, som således kan lede til nedregulering av spesifikke tumorsuppressorgener.
- Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner og i 2019 ble det registrert 3696 nye tilfeller av brystkreft i Norge.
- Foreligger nasjonal faglig retningslinje til behandling av brystkreft – oppdatert aug. 2020.
- Identifisert to pågående fase III studier, estimert ferdig hhv. des. 2027 og juni 2029.
- 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: Se innspill fra fagmiljø under «Innspill fra Helsedirektoratet».

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft kan påvirkes. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljø: Det er et klart behov for lengre observasjonstid i studien som ligger til grunn, før vi vil vurdere dette medikamentet i forhold til utforming av handlingsprogrammet. Dette også i lys av andre studier som ikke har vist tilsvarende effekt med lenger observasjonstid/annen type CDK4/6 hemmer.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2018.

Metodevarsel											
1. Status og oppsummering Abemaciclib (Verzenios) i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling av pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall 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: L01XE50 Virkestoffnavn: Abemaciclib Handelsnavn: Verzenios Legemiddelform: Tablett, filmdrasjert MT-søker/innehaver: Eli Lilly Netherlands B.V. (1)	1.3 Metodetype ☒ Legemiddel ☐ Annet: <i>diagnostikk/tester/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknað) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Annet:	1.5 Finansieringsansvar ☒ Specialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	1.6 Fagområde Kreftsykdommer; Brystkreft								
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

Brystkreft er den hyppigste formen for kreft hos kvinner, og rammer først og fremst kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (med spredning til andre steder i kroppen). Ved avansert brystkreft er fjernspredning påvist (stadium IV) og prognosen er betraktelig dårligere enn brystkreft oppdaget i et tidlig stadium, om lag 20 til 25 % av pasientene vil være i live etter 5 år. Tidlig brystkreft er definert som stadium I, IIa/b eller IIIa (2). Hormonreseptor-positiv (HR+) brystkreft er den vanligste typen brystkreft og oppstår når kreftcellene produserer unormale mengder av reseptorer for hormonene østrogen og/eller progesteron (3).

I 2019 ble det registrert 3 696 nye tilfeller av brystkreft i Norge. Forekomsten er økende, dette kan til en viss grad skyldes mammografiscreening. Av alle førstegangstilfeller operert i 2019 (3 273), var 2 224 pasienter HR positive og HER2 negative (4). I 2016 fikk 785 pasienter adjuvant medikamentell behandling. Av disse fikk 31 % ikke-hormonell behandling, 47 % hormonell behandling og 22 % både hormonell og ikke-hormonell behandling (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonal faglig retningslinje til behandling av brystkreft. Denne ble sist oppdatert i august 2020 (2). Hva slags behandling pasientene har behov for avhenger blant annet av svulststørrelse, spredning til lymfeknuter, histologisk grad, pasientens alder, østrogen- og progesteronreseptorstatus, HER2- status og Ki67-uttrykk.

Behandling avhenger av risiko for tilbakefall og inkluderer ulike kombinasjoner av kirurgi, radioterapi, adjuvant kjemoterapi og endokrinbehandling. Hvis primærsvulsten er HR+, gis ofte endokrin adjuvant behandling (hormonbehandling) med tamixifen og/eller aromatasehemmer (AI) dersom kvinnen er postmenopausal. Påfølgende behandling kan være ulike kombinasjoner med ovariefunksjonsuppresjon (OFS), goserelin i tillegg til AI, subsidiært OFS (2).

Virkningsmekanisme

Abemaciclib er en hemmer av enzymene CDK4 og CDK6 (Cyclin-Dependent Kinase), som har en fremmede effekt på celledelingen hos både normale celler og kreftceller. Hos mange kreftceller er det vist en økt aktivitet av CDK4 og CDK6, som således kan lede til nedregulering av spesifikke tumorsuppressorgener. En hemming av CDK4 og CDK6 vil dermed ha hemmende virkning på tumorvekst (6).

Tidligere godkjent indikasjon

Abemaciclib er fra tidligere godkjent til behandling av kvinner med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ lokalavansert eller metastatisk brystkreft i kombinasjon med en aromatasehemmer eller fulvestrant som innledende endokrinbasert behandling, eller hos kvinner som har fått tidligere endokrin behandling (6).

Mulig indikasjon

Abemaciclib i kombinasjon med endokrin terapi for adjuvant behandling av pasienter med hormonreseptor (HR)-positiv, human epidermal vekstfaktorreseptor 2 (HER2)-negativ, lymfeknute-positiv tidlig brystkreft med høy risiko for tilbakefall (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)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

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 som har undergått kirurgisk fjerning av tumor med bekreftet HR+, HER2-tidlig stadium brystkreft uten fjernmetastaser og med risiko for tilbakefall (n=4 580)	Abemaciclib + Standard adjuvant endokrin terapi	Standard adjuvant endokrin terapi	Sykdomsfri overlevelse etter 10 år	NCT03155997 Fase III	Juni 2029
Voksne pasienter med bekreftet diagnose av primær østrogen-reseptor positiv og/eller progesteron-reseptor positiv tidlig brystkreft og/eller HER2- brystkreft uten fjernmetastaser med kjent klinisk risiko (n=1 250)	Abemaciclib + Standard adjuvant endokrin terapi	Standard adjuvant endokrin terapi	Sykdomsfri overlevelse etter 3-6 år	NCT04565054 Fase III	Desember 2027

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	Metoden er foreslått til nasjonal vurdering for andre indikasjoner (for status se NyeMetoder ID2018_027 og ID2018_135).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	Det foreligger minst et relevant metodevarsel internasjonalt (7).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 07-10 December 2020: European Medicines Agency 07 December 2020. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf
2. [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2945
3. Brystkreft: Store medisinske leksikon. [Oppdatert: 25. oktober 2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/brystkreft>
4. [Årsrapport 2019 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft](#). Oslo 2020
5. [Årsrapport 2016 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for bryst](#). Oslo: Kreftregisteret, 2017.
6. Preparatomtale Verzenios: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_no.pdf
7. Abemaciclib for adjuvant treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive early breast cancer (ID3857) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10749). [oppdatert; lest 16. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10749>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_038

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 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:

Innspill fra fagmijøet: Vi mener det er et klart behov for lengre observasjonstid i studien som ligger til grunn, før vi vil vurdere dette medikamentet i forhold til utforming av handlingsprogrammet. Dette også i lys av andre studier som ikke har vist tilsvarende effekt med lenger observasjonstid/annen type CDK4/6 hemmer.

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 1.2.2018 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse

Saksnummer 061-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_039 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi ved lokalt tilbakefall av ikke-resektabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og konsentrat til infusjonsvæske.
- Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Folkehelseinstituttet (FHI) kommenterer at det antas at behandlingen vil kreve test for PD-L1-uttrykk. Videre kommenterer FHI at FDA har godkjent VENTANA PD-L1 (SP142) Assay som companion diagnostics til atezolizumab ved urotelialt karsinom, trippelnegativ brystkreft, og ikke-småcellet lungekreft.
- Det er identifisert en klinisk fase III-studie estimert avsluttet i januar 2022.
- Statens legemiddelverk foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma (hele innspillet er vedlagt):

- Innspill fra leverandør MSD.
- MSD ber om at det bestilles en hurtig metodevurdering, spor C.
- Det vises til at i Keynote-studien 355 (KN-355) for pasienter med TNBC ble effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med en av tre kjemoterapiregimer nab-paklitaksel, paklitaksel eller gemcitabin/karboplatin evaluert vs. Placebo+kjemoterapi.
- Gjennomføring av en foreslått forenklet vurdering av metoden som er basert på resultater fra KN-355 studien, vil bety en indirekte sammenligning av relativ effekt og sikkerhet mellom pembrolizumab i kombinasjon med de tre ulike kjemoterapiregimene versus atezolizumab (som kun er godkjent sammen med nab-paklitaksel - indikasjonen er basert på resultater fra Impassion130 studien).
- Sjekkpunkthemmeren pembrolizumab er en PD-1 hemmer mens atezolizumab er en PD-L1 hemmer slik at disse to medikamentene har ulik virkningsmekanisme i cellen. Metoden benyttet for seleksjon av PD-L1 positive pasientgrupper i studiene foreslått sammenliknet, er også ulike basert på sensitivitet, klon og plattform.
- Oppsummert, så påpekes det i innspillet at man ikke har selektert samme PD-L1 positive pasientpopulasjon i KN-355 og IMP130, kjemoterapi-alternativene benyttet er begrenset til nab-paklitaksel for atezolizumab kombinasjonen, men involverer nab-paklitaksel, paklitaksel og gemcitabin/karboplatin for pembrolizumab. De to sjekkpunkthemmerene binder til ulike cellulære proteinene og har ulik virkningsmekanisme. En slik indirekte sammenligning er ifølge firma ikke egnet.
- En kost-nytte analyse av pembrolizumab i tråd med studien KN-355 vil ifølge firma gi et godt bilde av kostnadseffektiviteten for denne behandlingen.

NYE METODER

- I innspillet beskrives pasientpopulasjon, behandlingsalternativer, relevante tester/seleksjon og resultater nærmere (se vedlagt innspill).
- MSD bemerker at det allerede er etablert testing for PD-L1 for TNBC i Norge.

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: Se innspill fra fagmiljø under «Innspill fra Helsedirektoratet».

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).

Innspill fra fagmiljøet: Keynote 355 studien viser tilsvarende gode effekter med pembrolizumab for undergruppe av trippel negativ brystkreft, som tidligere vist for atezolizumab men hvor valget av kjemoterapi er flere i Keynote studien. Dette er således en metode som vi mener bør vurderes innført på linje med atezolizumab ved metastatisk trippel negativ brystkreft.

Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

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

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakefallende ikke-resektabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom

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) (1)(6).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L01XC18
Virkestoffnavn:
Pembrolizumab
Handelsnavn:
Keytruda
Legemiddelform:
Pulver til konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
og konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Merck Sharp & Dohme (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

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer; Brystkreft

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 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://nyemetoder.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Brystkreft er den klart hyppigste kreftformen hos kvinner, og utgjør 22,3 % av alle krefttilfeller hos kvinner (2). I 2018 var det 3 568 nye tilfeller av brystkreft i Norge. Til sammenligning rammet sykdommen 1 235 kvinner i 1970. Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år. Sykdommen karakteriseres ved svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere (spre seg), til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre deler av kroppen). Ved avansert brystkreft er fjernspredning påvist (stadium IV) og prognosen er betraktelig dårligere enn brystkreft oppdaget i et tidlig stadium. For årene 2014-2018 var fem års relativ overlevelse 29,2 % hvis det forelå fjernspredning på diagnosetidspunktet.

Trippel-negativ brystkreft er en undergruppe av brystkreft som forekommer hos omtrent 15 prosent av pasientene (3). Hos disse pasientene mangler kreftcellene reseptorer som kan binde seg til østrogen og progesteron, samtidig som proteinet HER2 ikke er til stede i cellene (eller kun i små mengder). Dette fører til at hormon-blokkerende behandling, samt behandling som bruker vekststimulerende signaler som går via HER2-protein, er uten effekt. Trippelnegativ brystkreft anses å være noe mer aggressiv og kan spre seg oftere enn andre mer vanlig forekommende brystkrefttyper.

Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (2). Nasjonale retningslinjer anbefaler individuelle behandlingsregimer for lokalavansert og metastatisk brystkreft. Målet med systematisk behandling er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig samt om mulig forlenge overlevelsen.

Ved trippelnegativ brystkreft anbefales nab-paklitaksel (100 mg/m² ukentlig 3 av 4 uker, 28 dagers syklus) i kombinasjon med atezolizumab (840 mg hver 2. uke) i første linje til pasienter som tidligere ikke har mottatt adjuvant kjemoterapi eller avsluttet adjuvant kjemoterapi (med eller uten taksaner) for ≥ 12 måneder siden og som har fått påvist ≥ 1 % PD-L1 positive immunceller i tumor. For øvrige pasienter benyttes enten antracyklinholdige regimer (epirubicin + syklofosamid, epirubicin, doxorubicin) eller taksaner (docetaksel, paklitaksel, nab-paklitaksel). Ved påvist kimcelle BRCA mutasjon anbefales bruk av karboplatin AUC6 hver 3. uke i første linje.

Virkningsmekanisme	Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2 (4). PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons. Pembrolizumab forsterker T-celleresponsen (inkludert antitumorresponsen) ved å blokkere bindingen av PD-1 til PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt i antigenpresenterende celler, og mulig uttrykt i tumorceller eller andre celler i tumorens mikromiljø.
Tidligere godkjent indikasjon	Pembrolizumab er fra tidligere godkjent til behandling av blant annet melanom, ikke-småcellet lungekreft og urotelialt karsinom. For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for pembrolizumab, se preparatomtalen til Keytruda (4).
Mulig indikasjon	Den aktuelle indikasjonsutvidelsen antas å omfatte bruk av pembrolizumab i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakefallende ikke-resektabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom (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) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI: Det antas at behandling vil kreve test for PD-L1-uttrykk. FDA har godkjent VENTANA PD-L1 (SP142) Assay som companion diagnostics til atezolizumab ved urotelialt karsinom, <u>trippelnegativ brystkreft</u>, og ikke-småcellet lungekreft. FHI har tidligere laget <u>metodevarsel på test for PD-L1-uttrykk og behandling med atezolizumab ved urotelialt karsinom</u>, og har på bakgrunn av dette fått oppdrag om nasjonal vurdering om kommersielt tilgjengelige PD-L1-tester til bruk ved urotelialt karsinom.

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

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

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft som ikke har mottatt behandling med kjemoterapi tidligere (n = 882)	Del 1: a) Pembroluzimab 200 mg intravenøst (IV) på dag 1 hver 21-dagers syklus + nab-paklitaksel 100 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus b) Pembroluzimab 200 mg IV på dag 1 hver 21-dagers syklus + paklitaksel 90 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus c) Pembroluzimab 200 mg IV på dag 1 hver 21-dagers syklus + gemcitabin 1 000 mg/m² IV og karboplatin AUC2 IV på dag 1 og 8 hver 21-dagers syklus Del 2: Pembroluzimab 200 mg IV på dag 1 hver 21-dagers syklus + en av tre kjemoterapiregimer: a) nab-paklitaksel 100 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus, b) paklitaksel 90 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus, eller c) gemcitabin 1 000 mg/m² IV og karboplatin AUC2 IV på dag 1 og 8 hver 21-dagers syklus	Del 2: Placebo IV på dag 1 hver 21-dagers syklus + en av tre kjemoterapiregimer: a) nab-paklitaksel 100 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus, b) paklitaksel 90 mg/m² IV på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus, eller c) gemcitabin 1 000 mg/m² IV og et karboplatin AUC2 IV på dag 1 og 8 hver 21-dagers syklus	Progresjonsfri overlevelse ¹ (PFS), totaloverlevelse ¹ (OS) og objektiv responsrate ² (ORR)	NCT02819518 , KEYNOTE-355 (fase III-studie)	Estimert januar 2022

¹ Primært utfallsmål

² Sekundært utfallsmål

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder) - Andre metoder som omfatter liknende indikasjon er foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se Nye metoder ID2019 002)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (5).

4. Referanser

- (1) Pembrolizumab: Keytruda · Metastatic triple-negative breast cancer - first-line in combination with chemotherapy [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 14. desember 2020; lest 16. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>
- (2) [Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft](#). Oslo: Helsedirektoratet; 2020. IS-2945
- (3) Trippel-negativ brystkreft, Brystkreftforeningen. [hentet 08. januar 2021]. Tilgjengelig fra: <https://brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft>
- (4) Preparatomtale: Keytruda, Statens legemiddelverk [hentet 07. januar 2021]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
- (5) [Pembrolizumab in addition to chemotherapy for locally recurrent, inoperable or metastatic triple-negative breast cancer – first line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory, 2018. Evidence Briefing NIHRIO ID 24236.
- (6) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 25-29 January 2021, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 25-29 January 2021 \(europa.eu\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_039
Metodens tittel:	Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon XIX Kombinasjon med kjemoterapi ved lokalt tilbakefall av inoperabelt eller metastatisk trippelnegativ brystkreft hos voksne, der svulsten uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Phillip Kittel
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	MSD Norge AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Phillip.kittel@merck.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
MSD ber om at det bestilles en hurtig metodevurdering, spor C. I Keynote-studien 355 (KN-355) for pasienter med TNBC ble effekt og sikkerhet av pembrolizumab i kombinasjon med en av tre kjemoterapiregimer nab-paklitaksel, paklitaksel eller gemcitabin/karboplatin evaluert vs. Placebo+kjemoterapi.

Gjennomføring av en foreslått forenklet vurdering av metoden som er basert på resultater fra KN-355 studien, vil bety en indirekte sammenligning av relativ effekt og sikkerhet mellom pembrolizumab i kombinasjon med de tre ulike kjemoterapiregimene versus atezolizumab (som kun er godkjent sammen med nab-paklitaksel - indikasjonen er basert på resultater fra Impassion130 studien). Videre er sjekkpunkthemmeren pembrolizumab en PD-1 hemmer mens atezolizumab er en PD-L1 hemmer slik at disse to medikamentene har ulik virkningsmekanisme i cellen. Metoden benyttet for seleksjon av PD-L1 positive pasientgrupper i studiene foreslått sammenliknet, er også ulike basert på sensitivitet, klon og plattform.

Oppsummert, så har man ikke selektert samme PD-L1 positive pasientpopulasjon i KN-355 og IMP130, kjemoterapi-alternativene benyttet er begrenset til nab-paklitaksel for atezolizumab kombinasjonen, men involverer nab-paklitaksel, paklitaksel og gemcitabin/karboplatin for pembrolizumab. De to sjekkpunkthemmerene binder til ulike cellulære proteinene og har ulik virkningsmekanisme. En slik indirekte sammenligning er ikke egnet.

En kost-nytte analyse av pembrolizumab i tråd med studien KN-355 vil gi et godt bilde av kostnadseffektiviteten for denne behandlingen.

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 å 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:

En lang rekke indikasjoner er regulatorisk godkjent i EMA og Norge.

Per 8.3.2021 er følgende indikasjoner godkjent av Beslutningsforum:

- ID-nr 2014_034: Pembrolizumab (Keytruda) for behandling av avansert malignt melanom
- ID-nr 2014_041: Pembrolizumab (Keytruda) Andrelinjebehandling av ikkesmåcellet lungekreft
- ID-nr 2016_067: Førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
- ID-nr 2017_005: Pembrolizumab for behandling av tilbakevendende (residiv) eller behandlingsrefraktær Hodgkins lymfom
- ID-nr 2017_060: Pembrolizumab (Keytruda) til andrelinjebehandling av blærekreft (urotelkarsinom).
- ID-nr 2018_043: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumholdig kjemoterapi ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft.
- ID2018_067: Pembrolizumab (Keytruda) til adjuvant behandling av voksne pasienter etter fullstendig reseksjon av melanom stadium III.
- ID2019_045: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom.

- ID2018_125: Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med karboplatin og enten paklitaksel eller nab-paklitaksel ved førstelinjehandling av metastatisk plateepitel ikke-småcellet lungekreft.
- ID2019_025: Pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals.

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: Legemidlet Keytruda fikk første godkjenning av Beslutningsforum 25.11.2015

Hvor er eventuelt metoden i bruk: Hele Norge

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

Beskriv kortfattet:

Pasientpopulasjon i KN-355 studien var kvinner ≥ 18 års alder, diagnostisert med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft som ikke tidligere har mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom.

Pasientene ble randomisert 2:1 til å få pembrolizumab i kombinasjon med utprøvers valg av kjemoterapi (nab-paklitaksel, paklitaksel eller gemcitabin-karboplatin) eller placebo i kombinasjon med kjemoterapi (Cortes J. et al, Lancet 2020).

Tumorene ble testet mot PD-L1 uttrykk og pasientene ble stratifisert til to behandlingsarmene basert på PD-L1 uttrykk målt med en Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 (PD-L1- positiv tumor) eller CPS < 1 (PD-L1-negativ tumor). CPS er definert som antall PD L1- positive celler (tumorceller, lymfocytter, makrofager) delt på det totale antallet av levende tumorceller multiplisert med 100.

PD-L1 uttrykk ble analysert ved bruk av PD-L1 Dako 22C3 pharmDx assay (Agilent Technologies) som benyttes i Norge i dag.

I KN-355 var primære endepunkter, PFS og OS, evaluert hos pasienter med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og CPS ≥ 1 , samt i hele populasjonen (ITT populasjon). Denne metoden er aktuell for pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippelnegativ brystkreft, der tumor uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 .

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

Beskriv kortfattet:

I Keynote-355 studien ble pembrolizumab brukt i kombinasjon med en av tre kjemoterapiregimer

- nab-paklitaksel
- paklitaksel
- gemcitabin/karboplatin

Alle tre regimer brukes for behandling av metastatisk trippel-negativ brystkreft i norsk klinisk praksis. Atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel benyttes også i Norge og ble innført i Norge for omtrent et år siden. Denne kombinasjonen var ikke tilgjengelig da KN-355 ble designet og startet.

I Impassion130 studien ble atezolizumab gitt i kombinasjon med nab-paklitaksel. Merk at Impassion 131 studien, som undersøker effektene til atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel ikke ble brukt i metodevurderingen til Sak ID2019_002. Impassion131 studien er rapportert negativ på det primære endepunktet (PFS)(se Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkref, S 163)

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:

Metastatisk trippelnegativ brystkreft har en dårlig prognose med en relativ 5-års overlevelsesrate på 11%. Behandlingsalternativer for metastatisk brystkreft har inntil nylig vært kjemoterapi. Introduksjon av sjekkpunkthemmere for denne gruppen av pasienter er svært viktig. Atezolizumab i kombinasjon med kun nab-paklitaksel er nylig innført i Norge. Pembrolizumab er i KN-355 testet i kombinasjon med flere relevante kjemoterapiregimer (nab-paklitaksel, paklitaksel eller gemcitabin-karboplatin) og vil kunne øke muligheten for kombinasjon med ulike kjemoterapiregimer og tilpasset behandling for pasientene. Når man står ovenfor et valg av hvilke pasienter som skal behandles med ulike sjekkpunkthemmere er først og fremst den godkjent indikasjonen av betydning. Videre er både virkningsmekanismen (anti-PD-1 eller PD-L1), men også antistoff-klonen og scoringsalgoritmen som er benyttet for å si noe om hvilke pasienter som responderer på de ulike behandlingene av betydning. Pembrolizumab er en PD-1 hemmer og atezolizumab er en PD-L1 hemmer.

De to PD-L1 antistoff-klonene (VENTANA SP142, 22C3 pharmDx) har både ulik spesifisitet og sensitivitet og i tillegg gjennomføres testingen med ulike PD-L1 antistoffer på ulike plattformer (Ventana og Dako). Begge er i bruk i Norge i dag. Videre kan PD-L1 positivitet skåres på ulike måter (TPC, CPS og IC). Ved korrekt test til undersøkt behandling sikrer man persontilpasset behandling og størst mulig sannsynlighet for respons hos pasienten. Siden den PD-L1 positive populasjonen i KN-355 og IMP130 er bestemt med utgangspunkt i både ulike anti PD-L1 klon og skåringsalgoritme er en indirekte sammenlikning ikke egnet. Ulike pasientpopulasjoner selekteres (Rugo HS, San Antonio Breast Cancer Symposium, Dec 10-14, 2019. PD1-07).

I KN-355 kombineres pembrolizumab med nab-paklitaksel, paklitaksel eller gemcitabin-karboplatin, mens i IMP130 kombineres atezolizumab kun med nab-paklitaksel. I KN-355 resulterer pembrolizumab+kjemoterapi forlenget median PFS vs. placebo+kjemoterapi (mPFS 9,7 mnd for pembrolizumab+kjemoterapi vs 5,6 for placebo+kjemoterapi, HR: 0.65 (95% CI, 0.49–0.86); P = 0.0012).

I IMP130 gir atezolizumab+nab-paklitaksel en mPFS på 7,5 mnd vs. 5,0 –paklitaksel (HR: 0.63 (95% CI 0.50–0.80); P < 0.0001) (Schmid P. et al Lancet Oncol, 2020).

Videre, resultater fra IMP131 studien som evaluerer effekt av atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel har nylig blitt rapportert og viste at studien ikke har oppnådd signifikant PFS og OS gevinst for atezolizumab + paklitaksel sammenlignet med paklitaksel alene (PFS (PD-L1 IC $\geq 1\%$) HR: 0.82 (95% CI, 0.60–1.12); P = 0.20, OS (PD-L1 IC $\geq 1\%$) HR: 1.12 (95% CI, 0.76–1.65) (Miles D.W et al, ESMO 2020, Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325).

For subgruppen av pasienter som fikk pembrolizumab+paklitaksel (n=44) i KN-355 var HR for PFS 0.33 (95% KI: 0.14 til 0.76).

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:
NA

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:

Keytruda fikk første gang MT 17.juli 2015.
Indikasjonen er for tiden under behandling av EMA.

10. Andre kommentarer

Se punkt 3.
MSD bemerker at det allerede er etablert testing for PD-L1 for TNBC i Norge.

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).

Beskriv kortfattet:

Innspiller arbeider hos MSD Norge AS. Merck Sharp & Dohme B.V innehar markedsføringstillatelse for Keytruda (pembrolizumab).

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_039

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:

Innspill fra fagmiljøet: Keynote 355 studien viser tilsvarende gode effekter med pembrolizumab for undergruppe av trippel negativ brystkreft, som tidligere vist for atezolizumab men hvor valget av kjemoterapi er flere i Keynote studien. Dette er således en metode som vi mener bør vurderes innført på linje med atezolizumab ved metastatisk trippel negativ brystkreft.

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 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, indikasjonsutvidelse

Saksnummer 062-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_040 Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Folkehelseinstituttet (FHI) kommenterer at det antas at behandlingen vil kreve test for PD-L1-uttrykk. Videre kommenterer FHI at FDA har godkjent PD-L1 IHC 28-8 pharmDx som companion diagnostics ved nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved ikke-småcellet lungekreft.
- Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med spiserørskreft, sist oppdatert februar 2020.
- Det er identifisert en klinisk fase III-studie estimert avsluttet i 2025, primæranalyse estimert i mai 2021.
- Statens legemiddelverk foreslår en 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:

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 spiserørskreft (07.02.2020). Helsedirektoratet ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.5.2017. Overført fra Folketrygden

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av kreft i spiserør eller den gastrosofageale overgangen

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:
L01CX17
Virkestoffnavn:
Nivolumab
Handelsnavn:
Opdivo
Legemiddelform:
Konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning
MT-søker/innehaver:
Bristol-Myers Squibb (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

☒ Specialisthelsetjenesten
☐ 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](https://om.mednytt.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Spiserørskreft er ondartet svulst i spiserøret. Dette er den åttende hyppigste svulstformen i verden, men mindre hyppig i vestlige land. I Norge får omkring 250 personer hvert år påvist spiserørskreft, og kreftformen er 3 ganger hyppigere hos menn. Gjennomsnittlig alder ved diagnose er 67 år. Alkohol og røyking øker risikoen, og langvarig syrepåvirkning kan også føre til kreftutvikling (2). Der finnes to hovedformer av spiserørskreft: plateepitelkarsinom og adenokarsinom. Historisk har disse blitt behandlet likt, og kliniske studier skilte tidligere ikke mellom dem. Dog er det økende kunnskap om at disse skiller seg både hva gjelder patogenese, epidemiologi og prognose. Svulster i den gastroøsofageale overgangen er nesten uten unntak adenokarsinomer. Type III kreft i den gastroøsofageale overgangen klassifiseres som magesekkreft og behandles som slik med total gastrektomi og øsofagojejunostomi (3).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med spiserørskreft, sist oppdatert februar 2020 (3). Hos pasienter med spiserørskreft i tidlig stadium er førstevalget kirurgi og/eller strålebehandling med kurativ intensjon. Omkring 20 % av pasientene med spiserørskreft gjennomgår operasjon med kurativ intensjon i dag. De fleste pasienter som diagnostiseres med spiserørskreft har imidlertid sykdom i avansert stadium, hvor kurativ kirurgi ikke er aktuelt. Anbefalt førstelinjebehandling av disse pasientene er palliativ kjemoterapi, forutsatt at pasientens allmenntilstand tillater det. Som hovedregel bør da behandling med et fluoropyrimidin i kombinasjon med oksaliplatin, irinotekan eller en taksan vurderes. Yngre pasienter i god allmenntilstand kan være egnet for førstelinjebehandling med trippelregimer, fortrinnsvis kombinasjon av 5-fluorouracil, oksaliplatin/cisplatin og docetaxel. Andrelinjebehandling kan vurderes hos pasienter i god allmenntilstand. Irinotekan- eller taksanbaserte regimer kan da vurderes. For pasienter med sykdom i mer avansert stadium (stadium II-III) er det anbefalt neoadjuvant behandling i tillegg.

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon (4).

Tidligere godkjent indikasjon

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab, se preparatomtalen til Opdivo (4).

Mulig indikasjon

Nivolumab (Opdivo) til adjuvant behandling av kreft i spiserør eller den gastroøsofageale overgangen.

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)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

Effekt virker å utøves ved at legemidlet bindes til PD-1 på T-celler. Det antas at behandling vil kreve test for PD-L1-uttrykk. FDA har godkjent PD-L1 IHC 28-8 pharmDx som companion diagnostics ved nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved *ikke-småcellet lungekreft*. FHI har tidligere laget [metodevarsel på test for PD-L1-uttrykk og behandling med atezolizumab ved urotelialt karsinom](#)

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [blindet, randomisert fase III-studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter ≥ 18 år diagnostisert med kreft i spiserør eller den gastroesofageale overgangen, og som har residual patologisk sykdom etter å ha mottatt tidligere neoadjuvant kjemo- eller strålingsterapi før kirurgi (Estimert N = 760)	Nivolumab (spesifikke doser på utvalgte dager)	Placebo (spesifikke doser på utvalgte dager)	Primærutfallsmål: Sykdomsfri overlevelse (disease-free survival) Sekundærutfallsmål: Totaloverlevelse (OS)	NCT02743494 , CheckMate 577 (Fase III-studie)	Estimert avsluttet oktober 2025 Estimert primæranalyse mai 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Services (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Store Medisinske Leksikon, spiserørskreft (sist oppdatert 02.09.2019). Tilgjengelig fra: <https://sml.snl.no/spiser%C3%B8rskreft>
3. Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av spiserørskreft, Helsedirektoratet, Februar 2020 (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/spiserørskreft-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20pasienter%20med%20spiser%C3%B8rskreft.pdf/_attachment/inline/0818e970-6fc3-4db7-b512-43eabcf3a81d:517cd6f931bc02720bf162a9d26b3e8e90f98aed/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20pasienter%20med%20spiser%C3%B8rskreft.pdf
4. Felleskatalogen, Nivolumab – Opdivo SPC (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/opdivo-bristol-myers-squibb-598110>
5. Nivolumab for adjuvant treatment of oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer (ID1676) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10743). [oppdatert 01. oktober 2020; lest 17. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10743/documents>
6. [Nivolumab for oesophageal or gastrooesophageal junction cancer – adjuvant](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 12944.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_040

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 spiserørskreft (07.02.2020)

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 1.5.2017 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden

Saksnummer 063-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_041 Nivolumab (Opdivo) I kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjehandling av avansert ventrikkeltkreft (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2.
- Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis). Folkehelseinstituttet (FHI) kommenterer at det antas at behandlingen vil kreve test for PD-L1-uttrykk. Videre kommenterer FHI at FDA har godkjent PD-L1 IHC 28-8 pharmDx som companion diagnostics ved nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved ikke-småcellet lungekreft.
- Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkeltkreft), sist oppdatert juli 2018.
- Det er identifisert en fase III-studie, estimert avsluttet i oktober 2022, med primæranalyse estimert mai 2021
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig 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:

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 kreft i magesekken (ventrikkeltkreft) sist oppdatert 2018, ny revisjon publiseres vår 2021.03.12 Helsedirektoratet ser behov for hurtig metodevurdering.

Innspill fra fagmiljøet: Denne metodevurdering må prioriteres. Denne pasientgruppen har generelt dårlig prognose. For tiden er det hovedsakelig kun kjemoterapi som er behandling (med unntakelse av trastuzumab hos HER2 positive som gjør ikke mer enn 12 %) ved metastaserende cancer. Det er stor behov for nye behandlingsalternativer som gir god effekt og som tolereres godt av denne pasientgruppen.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.5.2017. Overført fra Folketrygden.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Nivolumab (Opdivo) som førstelinjebehandling av avansert ventrikkelkreft i kombinasjon med kjemoterapi.			
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: L01CX17 Virkestoffnavn: Nivolumab Handelsnavn: Opdivo Legemiddelform: Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (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:	Kreftsykdommer; Mage- og tarmkreft
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

Ventrikkelkreft er ondartet svulst i magesekken. Typen adenokarsinom representerer 95 % av all kreft i magesekken, mens resten fordeles mellom lymfomer, gastrointestinale stromale tumorer (GIST) og andre sjeldne former. I 2019 ble det registrert 440 tilfeller av magesekkreft i Norge, 279 var menn og 161 var kvinner. Antallet er avtagende. Gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunkt er 75 år. Røyking og kronisk infeksjon med bakterien *Helicobacter Pylori* øker risikoen for ventrikkelkreft (2). Spesifikke symptomer mangler tidlig i forløpet av sykdommen. Ventrikkelveggen har stor bevegelighet, og svulstene kan bli store før de gir plager. Tidlige symptomer er dyspepsi, og vanlige symptomer er tretthet, anemi, appetittløshet, tidlig metthet, oppkast, smerter som ikke lindres ved matinntak og lett/moderat vekttap.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkelkreft), sist oppdatert juli 2018 (3). Fordi kreft i magesekken gir få og uspesifikke symptomer, oppdages den dessverre sent. På diagnosetidspunktet har 35 % lymfeknutemetastaser og 40 % har fjernmetastaser. Kirurgi er den eneste behandling som kan gi kurasjon. Krefttypen er imidlertid ofte avansert ved diagnosetidspunktet, da 75 % av pasientene har lymfeknutemetastaser eller fjernmetastaser. Mulighetene for kurativ kirurgi er dermed begrensede og kjemo-/stråleterapi kan være aktuelt. Ved lokalisert sykdom kan radikal kirurgi være kurativt rettet.

Andelen pasienter som tilbys operasjon er ca. 70 %, og av disse vil halvparten være potensielt kurable. Av de som behandles kirurgisk tilbys pasienten cytostatika både pre- (neoadjuvant) og postoperativt (adjuvant). Dette er standard behandling i Norge og gis i form av såkalt ECX (epirubicin, cisplatin og kapecitabin)- eller EOX (epirubicin, oksaliplatin og kapecitabin)-kur. For pasienter med operabel ventrikkelkreft i stadium II–III, som er under 75 år og i god allmenntilstand anbefales neoadjuvant og adjuvant kjemoterapibehandling med ECX, alternativt EOX.

Avansert ventrikkelkreft med fjernmetastaser er ikke mulig å helbrede, og intensjonen for all behandling er palliativ. Mange pasienter kan få stabilisering av sykdommen, god lindring av plager, forlenget sykdomsfri periode og forlenget levetid. Det er ikke definert noe standard kjemoterapiregime i palliativ fase, men pasienter i god allmenntilstand bør informeres om mulighet for kjemoterapi. For yngre pasienter med god allmenntilstand anbefales EOX eller ECX regimet. For eldre pasienter (>70–75 år), eller pasienter med redusert allmenntilstand foreslås ELF (etoposid, 5-FU, kalsiumfolinat).

Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff (HuMAb) som binder seg til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptor og blokkerer dens interaksjon med PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle-immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og som kan være uttrykt på tumorer eller andre celler i tumorens mikromiljø, medfører hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon (4).

Tidligere godkjent indikasjon

For fullstendig omtale av tidligere godkjente indikasjoner for nivolumab, se preparatomtalen til Opdivo (4)

Mulig indikasjon

Nivolumab (Opdivo) som førstelinjebehandling av avansert ventrikkelkreft i kombinasjon med kjemoterapi.

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)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

Effekt virker å utøves ved at legemidlet bindes til PD-1 på T-celler. Det antas at behandling vil kreve test for PD-L1-uttrykk. FDA har godkjent PD-L1 IHC 28-8 pharmDx som companion diagnostics ved nivolumab i kombinasjon med ipilimumab ved *ikke-småcellet lungekreft*. FHI har tidligere laget [metodevarsel på test for PD-L1-uttrykk og behandling med atezolizumab ved urotelialt karsinom](#).

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst én klinisk studie [åpen, randomisert fase III-studie]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter ≥ 18 år som har ventrikkelkreft eller kreft i den gastroøsofageale overgangen som ikke kan behandles kirurgisk og som enten er avansert eller har progrediert (Estimert N = 2 032)	- Nivolumab (spesifikke doser på utvalgte dager) og enten XELOX (oksaliplatin + kapecitabin) eller FOLOX (oksaliplatin + leukovorin + fluorouracil) - Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab i 4 behandlingsrunder, deretter nivolumab monoterapi (begge med spesifikke doser på utvalgte dager)	- XELOX (oksaliplatin + kapecitabin) eller FOLOX (oksaliplatin + leukovorin (folsyre)+ fluorouracil)	Primære utfallsmål: Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS)	NCT02872116 , CheckMate 649 (Fase III-studie)	Estimert avsluttet oktober 2022 Estimert primæranalyse mai 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden, men med andre indikasjoner er foreslått til nasjonal vurdering (for status se NyeMetoder). - Det foreligger minst én ferdigstilt metodevurdering for indikasjonen, men med en annen metode (ID2013_017).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst én relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (5)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert.

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Services (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab/>
2. Oncolex, kreft i magesekken (hentet 25.01.2021). Tilgjengelig fra: <http://oncolex.no/KreftlexHome/Magesekkreft>
3. Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i magesekken (ventrikkeltkreft), Helsedirektoratet, Juli 2018 (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-magesekken-handlingsprogram/Kreft%20i%20magesekken%20\(ventrikkeltkreft\)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/131381dd-0319-4a84-9370-9434f00a69fb:78f40a84df0f8468d489da0b49ba232746b86ef5/Kreft%20i%20magesekken%20\(ventrikkeltkreft\)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/kreft-i-magesekken-handlingsprogram/Kreft%20i%20magesekken%20(ventrikkeltkreft)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf/_attachment/inline/131381dd-0319-4a84-9370-9434f00a69fb:78f40a84df0f8468d489da0b49ba232746b86ef5/Kreft%20i%20magesekken%20(ventrikkeltkreft)%20%E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lgning.pdf)
4. Felleskatalogen, Nivolumab – Opdivo SPC (hentet 14.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/opdivo-bristol-myers-squibb-598110>
5. Nivolumab in combination with chemotherapy for untreated advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ID1465) [nettdokument]. London: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10352). [oppdatert 23. november 2020; lest 17. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10352/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_041

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 kreft i magesekken (ventrikkeltkreft) sist oppdatert 2018, ny revisjon publiseres vår 2021

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

*Innspill fra fagmiljøet: Denne metodevurdering må prioriteres.
Denne pasientgruppen har generelt dårlig prognose. For tiden er det hovedsakelig kun kjemoterapi som er behandling (med unntakelse av trastuzumab hos HER2 positive som gjør ikke mer enn 12 %) ved metastaserende cancer.
Det er stor behov for nye behandling alternativer som gir god effekt og som tolereres godt av denne pasientgruppen.*

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

Navn: Kaja Fjell Jørgensen
E-post: kaja.fjell.jorgensen@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:

Overført fra Folketrygden, indikasjonsutvidelse

Saksnummer 064-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel (metodevarsel).

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: kapsler.
- Ozanimod er en sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator, som bindes selektivt til S1P-reseptor subtype 1 og 5.
- Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarmsykdom.
- Prevalens anslås til ca. 2-3 per 1 000 personer og insidensen ca. 14 per 100 000 per år i Norge. Det anslås at ca. 15 000 har sykdommen i Norge.
- Det er identifisert to kliniske fase III-studier, hvorav en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert fase III-studie som er avsluttet i juni 2020, og en fase III-studie som forventes avsluttet i februar 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 metoden. Bør prioriteres for metodevurdering, er et nytt behandlingsprinsipp til en pasientgruppe med stort behov. Kunnskapsgrunnlag: Resultatene fra True North studien er ikke publisert i full tekst artikkel. Det er multiple medikamenter i pipeline for IBD.

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering anbefales om tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag foreligger. Flere medikamenter på vei, felles vurdering aktuelt?

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: RHF-ene har finansieringsansvaret siden 1.11.2019. Indikasjonsutvidelse, også metodevurdert for MS.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk middel

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, 11).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA38
Virkestoffnavn: ozanimod
Handelsnavn: Zeposia
Legemiddelform: kapsler (harde)
MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (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

Mage- og tarmsykdommer

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

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarmsykdom som rammer endetarm (rektum) og nedre deler av tykktarmen (kolon), men sykdommen kan også angripe hele tykktarmen. 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. leddsmarter, 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 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 (kolektomi; 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, infliximab), 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 (3-6).

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	Ozanimod er en sfingosin-1-fosfat (S1P)-reseptormodulator, som bindes selektivt til S1P-reseptor subtype 1 og 5. Mekanismen bak ozanimods terapeutiske effekter er ukjent, men kan omfatte reduksjon av lymfocyttnigrasjon til f.eks. sentralnervesystemet (CNS) og tarm, og gjennom dette føre til redusert sykdomsaktivitet (2).
Tidligere godkjent indikasjon	Ozanimod (Zeposia) er allerede godkjent til behandling av voksne pasienter med attakkvis multipel sklerose (RRMS) med aktiv sykdom definert ved kliniske funn eller bildediagnostiske funn (2).
Mulig indikasjon	Behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk middel (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) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av minst en pivotal klinisk fase III studie (TRUENORTH), som oppsummert under. TRUENORTH-studien er en dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie bestående av to deler/faser; en induksjonsfase (10 uker) og en påfølgende vedlikeholdsfase (42 uker), totalt 52 ukers behandlingstid. Pasienter som kvalifiserer for dette kan deretter gå videre til å delta i en åpen, langtidsforlengelsesstudie, der alle pasientene blir behandlet med aktivt studielegemiddel.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (begge kjønn) 12-75 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6-12), som allerede mottar behandling for sykdommen (5-ASA, kortikosteroider [prednison, budesonid]) (n=1012)	Ozanimod 1 mg	Placebo	Periode 1 (induksjonsfasen): klinisk remisjon ved uke 10 i studien Periode 2 (vedlikeholdsfasen): klinisk remisjon ved uke 52 i studien (begge målt vha. Mayo-score)	NCT02435992 ; EudraCTnr 2015-000319-41; RPC01-3101; TRUENORTH; Fase III	Studien er avsluttet (juni 2020)
Pasienter (begge kjønn) ≥12 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo-score 6-12), som tidligere har deltatt i bl.a. hovedstudien nevnt over (TRUENORTH) (n=890)	Ozanimod 1 mg	n.a.	1. Evaluere langtids-sikkerhet (bivirkninger) etter opptil 6 års behandling 2. Evaluere langtids-effekt (målt vha. Mayo-score, ulike komponenter) etter opptil 6 års behandling	NCT02531126 ; EudraCTnr 2015-001600-64; RPC01-3102; Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet februar 2022

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Metoden har relativt nylig vært til nasjonal metodevurdering, men med en annen indikasjon (relapserende remitterende multippel sklerose; RRMS). Beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2019 101). - Andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (ulcerøs kolitt) har vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2014 037; ID2018 029 og ID2019 037). I tillegg er en annen behandlingsmetode som omfatter ulcerøs kolitt foreslått til nasjonal metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2021 014).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7,8). - Det er registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering (9).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,10).

4. Referanser

- 1) Ozanimod: Moderate-to-severe active ulcerative colitis. Specialist Pharmacy Service, NHS. (04.01.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ozanimod/>
- 2) Preparatomtale (SPC): Zeposia (ozanimod). Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zeposia-epar-product-information_no.pdf
- 3) Ulcerøs kolitt. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Oppdatert 12.12.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt/>
- 4) Ulcerøs kolitt. Norsk helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 12.12.2020). 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) 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. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/9a21b30eae5ef628b07f8488add829e7ac1f0187>
- 8) Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. Int J Clin Pharm. 2018;40(6):1411-1419. Tilgjengelig fra: <https://www.epistemonikos.org/en/documents/72c72256ceeae101b9a3474c48fea16ad6648177>
- 9) Ozanimod for treating moderate to severe ulcerative colitis [ID3841]. Proposed [GID-TA10732]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10732>
- 10) Ozanimod for moderate to severe ulcerative colitis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 8531. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/ozanimod-for-moderate-to-severe-ulcerative-colitis/>
- 11) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 25-29 January 2021, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-25-29-january-2021-meeting.pdf>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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:

ID2021_042 Ozanimod (Zeposia) til behandling av voksne med moderat til alvorlig ulcerøs kolitt som har hatt en inadekvat respons, mistet respons eller var intolerant mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ikke i bruk i Norge i dag
Er det klinisk behov for metoden?	Ja
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Kfr over
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, nytt beh prinsipp til pasientgruppe med stort behov for dette.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Resultatene fra True North studien er vel enda ikke publisert i full tekst artikkel
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Multiple medikamenter i pipeline for IBD
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Lars Karlsen	Seksjonsoverlege	Stavanger universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales om tilstrekkelig dokumentasjonsgrunnlag foreligger. Flere medikamenter på vei, felles vurdering aktuelt?

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_042

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 1.11.2019 NEI ☐

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

Indikasjonsutvidelse, også metodevurdert for MS

Saksnummer 065-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_043 Avalglucosidase alfa til langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske.
- Avalglucosidase alfa er et rekombinant enzym som administreres intravenøst og tas opp i kroppens celler hvor det erstatter funksjonen til pasientens egne enzym.
- Pompe (PD) er en sjelden, arvelig og kronisk nevromuskulær sykdom, med insidens på ca. 1:40 000. Sykdommen skyldes mangel på enzymet acid alfa-glucosidase (GAA) som normalt bryter ned glykogen i cellene.
- Det er identifisert fire kliniske studier, hvorav en fase III-studie forventet avsluttet oktober 2024.
- Statens legemiddelverk foreslår en hurtig metodevurdering.

Innspill fra firma

- Innspill fra Sanofi Aventis
- Metoden er aktuell for samme pasientgruppe som i dag får Myozyme. Avalglucosidase alfa vil dermed erstatte Myozyme.
- Firma mener at komparator i denne saken bør være alglucosidase alfa (Myozyme) ettersom dette produktet er det eneste på markedet mot Pompe sykdom. Myozyme har vært på markedet i Norge siden 2006. I dag er det ifølge firma 5 pasienter som får produktet.
- Ettersom den aktuelle populasjonen er svært begrenset, og dokumentasjonsgrunnlaget for å kunne gjennomføre en fullgod cost utility modellering (CUA) er mangelfull, anser Sanofi at en vurdering av pris og effekt opp mot dagens behandling (Myozyme) er rimelig.
- Firma vil tilby en minst like god behandling med samme pris som Myozyme. Viser til at et forenklet metodeløp vil medføre en lavere ressursbruk både for saksbehandlere og firma. En full CUA for 5 pasienter vil innebære en stor grad av usikkerhet til resultatet. I tillegg vil en slik prosess medføre en betydelig forsinkelse uten at myndighetene vil oppnå et bedre beslutningsgrunnlag. Firma mener at med lik pris som dagens behandling vil en kunne oppnå en minst like god behandling uten at dette vil medføre noen budsjettmessige konsekvenser.
- Sanofi håper at Bestillerforum omgjør bestillingen til en forenklet vurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Faglig innspill: Klinisk behov: Metoden gjelder en svært sjelden sykdom i Norge. Vi oppfatter at det spørres om en forenklet metodevurdering for å kunne erstatte dagens eneste aktuelle enzymerstatningsbehandling med en annen, tilsvarende, minst like god og ikke dyrere behandling. Vi støtter opp under at også sjeldengruppene får oppleve at deres behandling er gjenstand for kontinuerlig forbedring, og at resultater fra forskningen tas i bruk til deres beste. Prioriteres for

NYE METODER

metodevurdering, gitt at det ser ut til å ha et utbytte for pasientene uten at det gir økt ressursbruk.

Behandlingsalternativ: Ingen annen enn Myozyme er godkjent

Samlet vurdering/prioritering: Nasjonal metodevurdering støttes

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: RHF-ene har finansieringsansvaret siden 1.3.2021. Nytt virkestoff, orphan drug.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Avalglucosidase alfa til langsiktig enzymerstatningsterapi til behandling av pasienter med Pompes sykdom			
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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 7).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: A16 AB Virkestoffnavn: Avalglucosidase alfa Handelsnavn: NA Legemiddelform: Pulver til konsentrat til infusjonsvæske MT-søker/innehaver: Sanofi (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:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer; Nevrologi;
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

Pompe (PD) er en sjelden, arvelig og kronisk nevromuskulær sykdom, med insidens på ca 1:40000. PD tilhører de lysosomale avleirings sykdommene, og skyldes mangel på et bestemt enzym (acid alfa-glucosidase (GAA)) som normalt bryter ned glykogen i cellene. Når dette enzymet mangler eller ikke viser tilstrekkelig aktivitet, vil man få en opphopning av glykogen som over tid vil skade cellenes normale funksjon. PD opptrer i to former: IOPD (Infantile Onset) og LOPD (Late Onset). IOPD opptrer ved fødsel eller innen seks måneder etter fødsel, med hurtig progredierende multiorgansvikt som blant annet omfatter kardiomyopati, alvorlig muskelsvekkelse og respirasjonssvikt. Ubehandlet fører IOPD til død i hovedsak innen første leveår. LOPD kan debutere i tidlig barndom eller i voksen alder, og har større variasjon i forløp enn IOPD. LOPD presenteres med progredierende, multisystemiske symptomer. Mest uttalt er svikt i skjelett- og respirasjonsmuskulatur, som ubehandlet kan lede til økende funksjonshemming inkludert avhengighet av rullestol og pustassistanse, inkludert prematur død grunnet respirasjonssvikt. Det er uklart hvor mange som har Pompes sykdom i Norge (2, 3, 8). Ifølge Sanofi finnes det per i dag fem pasienter som blir behandlet for PD i Norge (8).

Dagens behandling

Pompes sykdom kan behandles ved hjelp av enzymerstatningsterapi (Myozym). Denne behandlingen går ut på at det defekte eller manglende enzymet erstattes av et kunstig fremstilt enzym. Det kan redusere glykogenlagret som ødelegger cellene. Behandlingen er livslang fordi enzymmangelen er varig (2).

Virkningsmekanisme	Avalglucosidase alfa er et rekombinant enzym som administreres intravenøst og tas opp i kroppens celler hvor det erstatter funksjonen til pasientens egne enzym (4).
Tidligere godkjent indikasjon	-
Mulig indikasjon	Langsiktig enzymerstatningsterapi til behandling av pasienter med Pompes sykdom (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) ☐ Det er på nåværende tidspunkt uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode 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 3 år og eldre med bekreftet GAA enzymmangel (N=102).	Avalglucosidase alfa, administrert i.v. hver 2. uke	Alglucosidase alfa (Myozym), administrert i.v. hver 2. uke	Tvunget vitalkapasitet (FVC), endring fra baseline til 12 måneder, oppreist stilling.	NCT02782741 COMET Fase III, randomisert, dobbelt-blindet studie 49 ukers blindet behandlingsperiode og en langvarig åpen behandlingsperiode	Ingen resultater. Study completion date: Oktober 2024 Actual primary completion date: Mars 2020.
Pasienter mellom 6 måneder og 17 år med bekreftet GAA enzymmangel (N=22)	Avalglucosidase alfa, administrert i.v. hver 2. uke, økende dose	Alglucosidase alfa (Myozym), administrert i.v. hver 2. uke	Bivirkninger og immunogenisitet (baseline til 25 uker)	NCT03019406 Mini-COMET Åpen fase II studie	Ingen resultater. Study completion date: Desember 2024 Actual primary completion date: september 2019.
Voksne pasienter (≥18 år) med bekreftet diagnose på Pompes sykdom (N=24).	Gruppe 1 (tidligere ubehandlet): avalglucosidase alfa annenhver uke i 24 uker (tre grupper med 5 mg, 10 mg og 20 mg), Gruppe 2 (tidligere behandlet med alglucosidase alfa): avalglucosidase alfa annenhver uke i 24 uker (tre grupper med 5 mg, 10 mg og 20 mg)	ingen	Bivirkninger og tolerabilitet	NCT01898364 NEO1 Åpen fase I studie	Resultatene er publisert (5)
Pasienter (voksne og barn) med Pompe sykdom som tidligere har avsluttet en klinisk studie med avalglucosidase alfa (N=21)	Avalglucosidase alfa, administrert i.v. hver 2. uke	ingen	Bivirkninger og vitale tegn 6 år oppfølging (+forlengelse til pasienten trekker seg, undersøkeren trekker pasienten, eller sponsoren avslutter studien.)	NCT02032524 NEO-EXT Åpen fase II / III studie	Ingen resultater. Study completion date: desember 2021 Actual primary completion date: desember 2021.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal pågående metodevurdering eller systematisk oversikt (6).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1).

4. Referanser

- 1) Avalglucosidase alfa (26.12.2020) Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 15.januar 2021, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avalglucosidase-alfa/>
- 2) Helse Norge – Pompes sykdom. Hentet 15. januar 2021, fra <https://www.helsenorge.no/sykdom/sjeldne-diagnoser/nevromuskulare-sykdommer/pompes-sykdom>
- 3) NORD – National Organization for Rare Disorders – Pompe disease. Hentet 15. januar 2021, fra <https://rarediseases.org/rare-diseases/pompe-disease/>
- 4) Pompe disease News.. Hentet 15. januar 2021, fra <https://pompediseasenews.com/avalglucosidase-alfa/>
- 5) Pena LDM, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and exploratory efficacy of the novel enzyme replacement therapy avalglucosidase alfa (neoGAA) in treatment-naïve and alglucosidase alfa-treated patients with late-onset Pompe disease: A phase 1, open-label, multicenter, multinational, ascending dose study. Neuromuscular Disorders, Vol. 29, Issue 3, March 2019. Hentet 15. januar 2021, fra <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960896617314633>
- 6) National Institute for Health and Care Excellence, NICE. Hentet 15. Januar 2021, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-hst10030/documents>
- (7) Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 25-29 January 2021, European Medicines Agency. Tilgjengelig fra: [Publication Agenda CHMP 25-29 January 2021 \(europa.eu\)](#)
- (8) Innspill fra legemiddelets rettighetshaver - Mottatt 01.12.2020 gjennom Legemiddelverkets nettskjema «Innspill til metodevarsel for legemidler»: [Innspill til metodevarsel for legemidler \(wufoo.com\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_043
Metodens tittel:	Avalglucosidase alfa til langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom.

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Thomas Hansen
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Sanofi Aventis Norge
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Thomas.hansen@sanofi.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Sanofi benytter seg med dette av muligheten til å komme med innspill angående metodevarsel for Avalglucosidase alfa. Sanofi har forståelse for at man må følge prioriteringsforskriften, og at det slik sett er vanskelig å gjennomføre en sammenligning mot et produkt som ikke er blitt vurdert etter dagens forskrift. Når dette er sagt, er det viktig å sette denne saken i sammenheng. I vårt innspill til metodevarsel av 21. desember 2020, mener vi at komparator bør være alglucosidase alfa (Myozyme) ettersom dette produktet er det eneste på markedet mot Pompe sykdom.

Myozyme har vært på markedet i Norge siden 2006, og i dag er det 5 pasienter som får produktet.

Ettersom den aktuelle populasjonen er svært begrenset, og dokumentasjonsgrunnlaget for å kunne gjennomføre en fullgod cost utility modellering (CUA) er mangelfull, anser Sanofi at en vurdering av pris og effekt opp mot dagens behandling (Myozyme) er rimelig. Dette er også bakgrunnen for at vi ønsker å tilby en minst like god behandling med samme pris som Myozyme. Et slik forenklet metodeløp vil, naturlig nok, medføre en lavere ressursbruk både for saksbehandlere og for oss. Å gjennomføre en full CUA for 5 pasienter vil innebære en stor grad av usikkerhet til resultatet. I tillegg vil en slik prosess medføre en betydelig forsinkelse uten at myndighetene, etter vårt syn, vil oppnå et bedre beslutningsgrunnlag. Med lik pris som dagens behandling vil en kunne oppnå en minst like god behandling uten at dette vil medføre noen budsjettmessige konsekvenser.

Sanofi håper at Bestillerforum ser det uforholdsmessige i denne saken og omgjør bestillingen til en forenklet vurdering.

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 å 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:
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet: Samme pasientgruppe som i dag får Myozyme. Avalglucosidase alfa vil dermed erstatte Myozyme

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

Beskriv kortfattet: I dag brukes Myozyme til behandling av Pompe sykdom i Norge

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:

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:

10. Andre kommentarer

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).

Beskriv kortfattet:

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_ 043 Avalglucosidase alfa til langsiktig enzymerstatningsterapi ved Pompes sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Kunnskap om oppfølging av muskelsyke generelt. Ingen erfaring med oppfølging av Pompe sykdom
Er det klinisk behov for metoden?	Metoden gjelder en svært sjelden sykdom i Norge. Vi oppfatter at det spørres om en forenklet metodevurdering for å kunne erstatte dagens eneste aktuelle enzymerstatningsbehandling med en annen, tilsvarende, minst like god og ikke dyrere behandling. Vi støtter opp under at også sjeldengruppene får oppleve at deres behandling er gjenstand for kontinuerlig forbedring, og at resultater fra forskningen tas i bruk til deres beste.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Ingen erfaring med enzymerstatningsterapi for Pompe
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja, gitt at det ser ut til å ha et utbytte for pasientene uten at det gir økt ressursbruk
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)	Ingen annen enn Myozyme som er godkjent
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Vurdering gjort sammen med overlege prof. Bindoff, Nevrologisk avdeling HUS.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Petter Sanaker	Overlege	Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering støttes

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_043

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 1.3.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, orphan drug

Saksnummer 066-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_044 Glucarpidase til behandling av toksiske virkninger ved metotreksatbehandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Tilkjent orphan drug designation. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Godkjent av FDA siden 2012.
- Legemiddelform: injeksjonsvæske.
- Metotreksat kan gi alvorlige forgiftninger ved feildosering.
- Glucarpidase gis som antidot ved potensielt fatale overdoseringer av metotreksat kombinert med redusert nyrefunksjon og kan redusere serumnivå av metotreksat med 87-99% i løpet av 15 min.
- Usikkert hvor mange pasienter som er aktuelle for behandlingen.
- Identifisert fem kliniske studier hvor resultater er publisert.
- Legemiddelverket 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: Det er klinisk behov for metoden og kan forhindre irreversibel nyretoksisitet. Har brukt glucarpidase i flere år med gode resultater.

Samlet vurdering / anbefaling: 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: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret vi bli plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Glucarpidase til behandling av pasienter med risiko for metotreksattsitet

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). Metoden har vært godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) siden 2012 (2). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) EU/3/02/128 (1)(3).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
V03AF09

Virkestoffnavn:
Glucarpidase

Handelsnavn: NA

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske

MT-søker/innehaver:
Protherics Medicines
Development Europe B.V.
(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

- ☒ Specialisthelsetjenesten
☐ Folketrygd: blåresept
☐ Kommune
☐ Annet:

1.6 Fagområde

Kreftsykdommer

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 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

Metotreksats viktigste bruksområder er kreftbehandling (høydose) og behandling av autoimmune tilstander som leddgikt og psoriasis (lavdose). Metotreksat kan gis intravenøst, intratekalt, intramuskulært og peroralt. Metotreksat kan gi alvorlige forgiftninger ved feildosering. Metotreksat elimineres relativt raskt via nyrene. Ved normal nyrefunksjon vil derfor tiltak som økt væsketilførsel og alkalisering av urin (å gjøre urinen mer basisk) normalt være tilstrekkelige. Ved sur urin kan metotreksat krystalliseres ut i nyrene og gi akutt alvorlig nyresvikt som vil medføre redusert utskillelse av metotreksat og potensielt toksiske effekter på benmarg, lever og nyrer. Glucarpidase gis som en antidot (motgift) ved potensielt fatale overdoseringer av metotreksat kombinert med redusert nyrefunksjon som følge av metotreksattoksisitet eller annen årsak. En dose er vist å redusere serumnivå av metotreksat med 87-99% i løpet av 15 minutter (5). Dersom serumnivået ikke reduseres tilstrekkelig med en dose, kan ytterligere 1-2 doser gis. Det er usikkert hvor mange pasienter som er aktuelle for behandling.

Dagens behandling

Metotreksatforgiftning behandles med væske, alkalisering av urin, og folsyre (dels for å redusere opptak fra tarm, dels som antidot), samt noen få ganger med antidoten karboksypeptidase (glucarpidase) (4). Glucarpidase anbefales ved alvorlig overdosering etter intratekal administrasjon (direkte i ryggmarg). Preparatet uten MT lagres i Norge som antidot (7).

Virkningsmekanisme

Glucarpidase er et rekombinant enzym fremstilt i bakteriekultur, som raskt spalter ekstracellulært metotreksat til DAMPA (inaktiv metabolitt) og glutamat og gir derved en rask reduksjon i metotreksatnivået i serum uavhengig av nyrefunksjon. Det er viktig å være klar over at glucarpidase også spalter folat slik at folat ikke vil fungere som antidot mot metotreksat i kombinasjon med glucarpidase (4).

Tidligere godkjent indikasjon

-

Mulig indikasjon

Behandling av pasienter med risiko for metotreksattoksisitet (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)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av fem prospektive, åpne, kliniske studier uten kontrollarm, med publiserte resultater (4). For informasjon om ytterligere studier henvises til www.clinicaltrials.gov.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX >10µmol/L >42 timer etter start eller nyresvikt med CrCL<60 ml/min/m ² og MTX>2SD over gj.snitt >12 timer etter start. N=20	Glucarpidase 50U/kg, 1 – 3 ganger	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2 Publisert av Widemann et al	Publisert i J Clin Oncol 1997
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX >10µmol/L >42 timer etter start eller nyresvikt med CrCL<60 ml/min/m ² og MTX>2SD over gj.snitt >12 timer etter start. N=100	Glucarpidase 50U/kg, 1 – 3 ganger	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2. Publisert av Widemann et al	Publisert i J Clin Oncol 2010
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX >10µmol/L >36 timer etter start eller nyresvikt med SCr>1,5ULN og forsinket MTX ekskresjon MTX >12 timer etter start. N=8	Glucarpidase 50 U/kg gitt en gang	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2 Publisert av Krause et al	Publisert i Leuk Lymphoma 2002
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX>10µmol/L ved 36 t, >5µmol/L ved 42 t eller >3 µmol/L ved 48 timer etter doseringsstart og/eller redusert diurese eller forhøyet serumkreatinin. N=65	Glucarpidase 50 U/kg gitt en gang. 9 pasienter fikk en dose nr 2.	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2. Publisert av Buchen et al. Multisenterstudie utført i Europa, 13 land inkl Norge.	Publisert i Br. J.Cancer 2005
Pasienter behandlet med høydose MTX og med MTX>5µmol/L ved 42 t eller >3 µmol/L etter doseringsstart eller forhøyet serumkreatinin og/eller oliguri N=43	Glucarpidase 50 U/kg gitt en gang	Ingen	Median reduksjon i serum MTX Antall pasienter med behov for dialyse Antall døde	Ukjent studienummer. Fase 2. Publisert av Schwartz et al	Publisert i The Oncologist 2007

3.2 Metodevurderinger og –varsel	
Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante norske metodevurderinger identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt (5) - Det foreligger en beslutning på finansiering og bruk av NHS England (6)
Metodevarsel	- Ingen relevante identifisert

4. Referanser

1. EMA Committee for medicinal products for human use (CHMP): Agenda for the meeting on 07-10 December 2020. Tilgjengelig på: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf Lest 14.01.2021
2. U.S.Food and drug administration. 2012 Notifications. Tilgjengelig på : <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/2012-notifications> Lest 06.01.2021
3. European Medicines Agency: Orphan designation. Tilgjengelig på: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu302128> Lest 06.01.2021
4. Metotreksat – behandlingsanbefaling ved akutt forgiftning. Utarbeidet av Giftinformasjonen 2018. Tilgjengelig på <https://www.helsebiblioteket.no/forgiftninger/legemidler/metotreksat-behandlingsanbefaling-ved-forgiftning#Behandlingintratekalt> Lest 06.01.2021.
5. Cavone JL et al. Glucarpidase Intervention for delayed methotrexate clearance. *Annals of Pharmacotherapy* 2014, vol 48 (7), 897-907.
6. NHS England, Clinical commissioning Policy: Glucarpidase for the urgent treatment of methotrexate-induced renal dysfunction. NHS England B15//P/a. Tilgjengelig på: <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/Glucarpidase-for-the-urgent-treatment-of-methotrexate-induced-renal-dysfunction.pdf>
7. Rekvirering av glukarpidase (Voraxaze) fra Sykehusapotekene Oslo. eHåndbok for Oslo Universitetssykehus, tilgjengelig på <https://ehandboken.ous-hf.no/document/99464>. Lest 06.01.2021.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_044: Glucarpidase til behandling av toksiske virkninger ved metotreksatbehandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Akutt nyreskade med lav glomerulær filtreringshastighet (GFR) på grunn av behandling med høydose metotreksat er en alvorlig, potensiell livstruende toksisitet, som kan forekommer etter HD-MTX-behandlinger, ofte med ukjent etiologi. Glucarpidase eliminerer MTX gjennom spaltning til to ikke-cytotoksiske forbindelser.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Kan forhindre irreversibel nyretoksitet
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har brukt Glucarpidase i flere år med veldig gode resultater.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Kan forhindre irreversibel nyre toksisitet.
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)	Ingen.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Nei.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Dorota Malgorzata Wojcik	overlege	Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_044

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:

Finansieringsansvar vil bli plassert hos RHF-ene, definert som orphan drug

Saksnummer 067-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsllet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering i EMA og FDA. Tilkjent orphan drug.
- Legemiddelform: pulver og væske til infusjon.
- Akondroplasi er en sjelden genetisk sykdom og vanligste årsaken til kortvoksthet med forandringer i skjelettet.
- Det fødes anslagsvis 3-4 barn med akondroplasi hvert år i Norge.
- Vosoritide er å forventet å føre til stimulering av benvekst og videre bedre symptomer med akondroplasi.
- Ingen målrettet behandling tilgjengelig per i dag og tiltak rettes mot tilrettelegging, forebygging og behandling av komplikasjoner.
- Identifisert tre kliniske studier (en fase II og to fase III). En studie (fase III) er avsluttet og resultater foreligger. De to andre estimert ferdig i mai 2021 og des. 2024.
- Legemiddelverket foreslår hurtig metodevurdering.

Innspill fra BioMarin Pharmaceutical Inc. (hele innspillet vedlagt)

- Akondroplasi rammer 1:25000 mennesker i Norge.
- Har en betydelig høyere risiko for død det første leveåret grunnet foramen magnum stenose og cervicomedullary kompresjon. Kirurgi er ofte nødvendig for å redusere risiko. Forventet levetid er forkortet med 10-15 år sammenliknet med befolkningen ellers.
- Forventet indikasjon er behandling av akondroplasi hos barn.
- Det finnes per nå ikke godkjent legemiddel som behandler underliggende årsak til akondroplasi.
- En metodevurdering bør fokusere på relativ effekt og budsjettpåvirkning versus standard behandling.
- Estimert godkjent hos EMA august 2021.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Dette er pasienter med stor sykkelighet og det er ønskelig med medikamentell behandling som kan påvirke sykdomsforløpet. Det pågår studier internasjonalt, men foreløpig har disse kort observasjonstid. Det foreligger per nå for lite ferdigstilte studier til at man bør prioritere denne metoden for metodevurdering.

Samlet vurdering / anbefaling: Avvente nasjonal metodevurdering til det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF: (hele innspillet vedlagt)

Faglig innspill: Dette er det første legemidlet på markedet som stimulerer til økt høydevekst hos barn med akondroplasi. Veksthormon har tidligere vært forsøkt, men bare gitt forbigående vekstøkning. Forlengelseskirurgi er en relativt vanlig behandling per i dag, men er en svært omfattende og smertefull behandling som går over flere år. Flere andre preparater for akondroplasi er underveis, men disse er fortsatt i fase I eller tidlig fase II. En studie ble nylig omtalt (se vedlagt) og så langt er det bare dokumentert effekt på høydevekst og økt veksthastighet i aldersgruppen 5-18 år. Det er klinisk behov for metoden og den bør prioriteres for nasjonal metodevurdering.

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 01.03.2021.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Vosoritide til behandling av akondroplasi			
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). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: Ikke tildelt Virkestoffnavn: Vosoritide Handelsnavn: N/A Legemiddelform: Pulver og væske til infusjon MT-søker/innehaver: BioMarin International Limited (1, 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:	Muskel-, skjelett- og bindevevssykdommer
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

Akondroplasi er en sjelden genetisk sykdom og den vanligste årsaken til kortvoksthet med forandringer i skjelettet (skjelettdysplasi). Barn med akondroplasi har forsinket motorisk utvikling, men den intellektuelle utviklingen er normal (3). Typiske trekk for tilstanden er blant annet korte armer og ben sammenlignet med resten av kroppen (disproporsjonalitet). Gjennomsnittlig sluthøyde er 125 cm og 133 cm for henholdsvis kvinner og menn. Tilstanden forårsakes av en mutasjon i arveanlegget og diagnostiseres basert på et karakteristisk utseende ved fødsel og røntgen av skjelettet. Tilstanden kan bekreftes ved en gentest hvor det kan påvises en genforandring i «fibroblast growth factor receptor 3» (FGFR3) hos over 99 % av pasientene. Til tross for at akondroplasi er en arvelig tilstand (autosomal dominant) skyldes om lag 80 % av tilfellene spontane genforandringer (mutasjoner) som har oppstått, dvs. at de ikke er nedarvet fra foreldrene. Mutasjonen fører til overaktivitet av FGFR3, som er en negativ regulator av benvekst. Dette påvirker mange organsystemer og kan gi en rekke utslag og komplikasjoner, men oftest er de konsekvenser av unormal benvekst (3, 4).

Forekomsten av akondroplasi er beregnet å ligge mellom 1 per 15 000 - 20 000, dvs. at det fødes anslagsvis ca. 3-4 barn med akondroplasi hvert år i Norge (4).

Dagens behandling

Det finnes ingen relevant nasjonal faglig retningslinje eller tilgjengelig målrettet behandling for akondroplasi. Tiltak rettes derfor mot tilrettelegging, forebygging og behandling av komplikasjoner. Kjente komplikasjoner inkluderer blant annet vannhode (hydrocephalus), øre-nese-hals problemer, hjerte-/lungeproblemer og klem mot ryggmargen (spinalstenose). Det å forutse og teste for kjente komplikasjoner på bestemte alderstrinn er viktig i oppfølgingen og håndteringen av barn og voksne med akondroplasi (3,4).

Virkningsmekanisme

Vosoritide er en analog av det endogene peptidet «C-Type Natriuretic Peptide» (CNP), men med en lengre halveringstid. Vosoritide er forventet å virke ved å binde seg til en reseptor kalt «natriuretic peptide receptor type B (NPR-B) på overflaten av celler, som deretter nedregulerer aktiviteten til FGFR3. Dette er forventet å føre til stimulering av benvekst, og videre bedre symptomer ved akondroplasi (5,6).

Tidligere godkjent indikasjon

Ingen tidligere godkjent indikasjon

Mulig indikasjon

Indicated for the treatment of achondroplasia (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)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar fra FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studier

Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av én observasjonell klinisk studie, samt flere intervensjonsstudier. Nedenfor er den pivotale fase III-studiene [Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert], med påfølgende langtidsutvidelse oppsummert [Åpen studie uten kontrollarm], i tillegg til én fase II-studie i en yngre pasientpopulasjon [Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert]

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Barn og voksne mellom 5 til 18 år diagnostisert med akondroplasi ved genetisk testing. (n=121)	Vosoritide, subkutan injeksjon 15 µg/kg daglig	Placeboinjeksjon	Uke 52: Endring fra baseline i gjennomsnittlig årlig veksthastighet	NCT03197766 Fase III (111-301)	Avsluttet oktober 2019. Resultater foreligger (7)
Barn og voksne over 6 år som har fullført studien 111-301 (Estimert n = 119)	Vosoritide, subkutan injeksjon 15 µg/kg daglig	Ingen	Endring fra baseline i gjennomsnittlig årlig veksthastighet	NCT03424018 Fase III (111-302)	Estimert avsluttet desember 2024
Barn fra 0 måneder opp til 59 måneder diagnostisert med akondroplasi ved genetisk testing. (Estimert n = 70)	Vosoritide, subkutan injeksjon 15 µg/kg daglig	Placeboinjeksjon	Uke 52: Endring fra baseline i lengde/høyde Z-skår.	NCT03583697 Fase II (111-206)	Estimert avsluttet mai 2021

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 (2,6).

4. Referanser

1. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Agenda for the meeting on 7-10 December 2020. EMA. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-7-10-december-2020-meeting_en.pdf
2. Vosoritide: Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 19. november 2020]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/vosoritide/>
3. Kortvoksthet – akondroplasi. Norsk helseinformatikk [oppdatert 08. september 2020]. Tilgjengelig fra <https://nhi.no/sykdommer/barn/arvelige-og-medfodte-tilstander/kortvoksthet-akondroplasi/?page=1>
4. Akondroplasi. Sunnaas sykehus [oppdatert januar 2016]. Tilgjengelig fra <https://www.sunnaas.no/fag-og-forskning/kompetansesentre-og-tjenester/trs-kompetansesenter-for-sjeldne-diagnoser/sjeldne-diagnoser/kortvoksthet/akondroplasi#arsaker-til-akondroplasi>
5. Public summary of opinion on orphan designation - Modified recombinant human C-type natriuretic peptide for the treatment of achondroplasia 2013. EMA. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1094-public-summary-opinion-orphan-designation-modified-recombinant-human-c-type-natriuretic-peptide_en.pdf
6. Vosoritide for achondroplasia. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; may 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 9602. Tilgjengelig fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/vosoritide-for-achondroplasia/>
7. Savarirayan, Ravi et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet, Volume 396, Issue 10252, 684 - 692 Pages 684-692, ISSN 0140-6736, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31541-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31541-5)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2021	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_045
Metodens tittel:	Vosoritide til behandling av akondroplasi

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	BioMarin via Mattias Janzén, Nordic Country Manager
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	BioMarin Pharmaceutical Inc.
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	mattias.janzen@bmrn.com / +46 703777970

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Achondroplasia (ACH) is a rare genetic disorder that affects approximately 1:25 000 people in Norway, in which a mutation in the FGFR3 gene causes impaired endochondral bone formation in the long bones, ribs and vertebrae. Due to this altered bone formation patients experience disproportionate growth, extreme short stature, and life-long impairments in quality of life (QoL) and activities of daily living (ADL).¹ Patients with achondroplasia experience a substantially higher risk of death in their first year of life, primarily due to foramen magnum stenosis and cervicomedullary compression, and invasive surgery is often required to mitigate this risk². For achondroplasia patients who survive

¹ Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. Orphanet Journal of Rare Diseases 2019;14:1.

² Wynn J, King TM, Gambello MJ, et al. Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up. Am J Med Genet A 2007;143a:2502-11.
Hecht JT, Francomano CA, Horton WA, et al. Mortality in achondroplasia. American journal of human genetics 1987;41:454-464.

into adulthood, the average life expectancy is approximately 10 to 15 years shorter than the general population, and mortality associated with heart disease is estimated to be more than 10 times greater amongst young adults with achondroplasia compared with average stature individuals². Throughout their lives, patients with achondroplasia experience serious and debilitating symptoms and comorbidities which progress and evolve over time; these frequently include orthopaedic, neurological, respiratory, ears, nose and throat (ENT), and dental problems.³ These physical challenges often cause chronic pain and impaired mobility which impact ADL, and as a result, patients with achondroplasia frequently experience impaired school functioning, restricted employment options, increased risk of unemployment, and impaired productivity compared with unaffected individuals⁴.

The cross-sectional study from cohort of Norwegian adults with ACH had overall low physical fitness levels, with achievements within a wide range, compared to Norwegian population reference values. There were no gender differences within the ACH study sample, except for VO₂ peak, where men performed better. There was a high correlation between cardiorespiratory fitness (VO₂ peak) and the – minute walking test (6MWT)⁵.

Another population-based study on Norwegian community-dwelling adults with genetically confirmed achondroplasia shows symptomatic spinal stenosis (SSS) was highly prevalent in Norwegian adults with achondroplasia, with symptom onset at young age, and multiple spinal levels affected. The presence of SSS was associated with reduced walking distance, activity limitations, and more pain⁶.

Vosoritide is an analogue of CNP, which down-regulates aberrant FGFR3 signalling in chondrocytes and helps to restore normal physiology of bone growth. Vosoritide is a stabilised version of naturally occurring CNP engineered to retain the activity and specificity of the naturally occurring peptide on bone growth but resist degradation and have a longer half-life. It was developed to counteract the effects caused by the activating FGFR3 gene mutation in ACH by initiating intracellular signals that ultimately inhibit the overactive FGFR3 pathway. Vosoritide has a robust global clinical development programme. It consists of an observational baseline growth study (190-901), four phase II studies, (the 111-202 study and its extension study 190-205, the study 190-206 and its extension 190-208 study) and the pivotal Phase III study 190-301 and its extension 190-302. In Phase II (111-202) and Phase III (111-301) trials, achondroplasia patients aged 2–18 years treated with vosoritide showed significant improvements in height outcomes as compared with untreated natural history populations (111-202) and placebo-treated patients (111-301). Vosoritide has shown a favourable tolerability and safety profile across all trials, with low incidences of treatment-related serious adverse events (SAEs), and no trial discontinuations due to adverse events (AEs) reported⁷.

Matsushita T, Wilcox WR, Chan YY, et al. FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway. *Hum Mol Genet* 2009;18:227-40.

³ Pauli RM. Achondroplasia: a comprehensive clinical review. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2019;14:1.

Hunter AG, Bankier A, Rogers JG, et al. Medical complications of achondroplasia: a multicentre patient review. *J Med Genet* 1998;35:705-12.

⁴ BioMarin. 111-501 Observational Study Report. 2020(O).

Roizen N, Ekwo E, Gosselink C. Comparison of education and occupation of adults with achondroplasia with same-sex sibs. *American Journal of Medical Genetics* 1990;35:257-260.

Pan W G-NE, Lifetime impact of achondroplasia on health-related quality of life (HR-QoL) and healthcare resource use: Interim results from a multinational study. *ACMG Annual Clinical Genetics Meeting*. San Antonio, TX, USA, 2020.

⁵ de Vries OM, Johansen H, Fredwall SO. Physical fitness and activity level in Norwegian adults with achondroplasia. *Am J Med Genet Part A*. 2020; 1–10.

⁶ Fredwall et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:123 <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01397-6>

⁷ Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia. *N Engl J Med* 2019;381:25-35.

BioMarin. Interim Clinical Study Report: 111-206 and 111-208. 2020(L).

BioMarin. 111-302 Clinical Study Report. 2020(P).

There are no licensed treatments currently available for the achondroplasia for underlying cause of the disease. Limb lengthening surgery is quite widely used procedure in Norway in approximately 50% of children. Achondroplasia patients are frequently monitored, especially during the first years of their life and receive symptomatic treatment in order to manage their complications, rather than treatment of the underlying disease.

Since achondroplasia is a very rare disease in Norway with limited patient population due to epidemiology and because treatment duration is limited to when epiphyses close, assessment route should be focused on relative effectiveness and budget impact. As a genetic disease which is easily identified and diagnosed at birth, budget impact can be calculated with relative precision.

The below outcomes should be taken into account:

- Clinical efficacy relative to comparator (standard of care) measuring Annualized Growth Velocity (AGV) and height Z-score, which were primary and key secondary endpoints respectively in the vosoritide clinical trials. These endpoints are possible to measure in the follow up time of the clinical trials and they directly link to the underlying disease manifestation (disproportionate short stature. Improvements in these endpoints have been correlated with improvements in health-related quality of life of patients and expert opinion has confirmed that they impact on the daily living activities and social functioning of the patients.
- Safety profile
- Budget impact
- Severity of disease (lifelong disease, no other disease modifying treatment)
- Other (social and education consequences of impact of achondroplasia on ADL)

In summary the lifelong consequences of achondroplasia require long-term follow up and therefore there is a high degree of uncertainty in projecting the impact of treatment on the lifelong disease. Furthermore, the disease has significant economic and social impacts which fall outside of the healthcare system including on education, employment and caregivers. These impacts are not easily accounted for in cost-utility analysis.

Patients with achondroplasia have to make significant changes in their mindset to cope with living with their condition as such HRQoL/health utilities could be challenging to capture due to the 'disability paradox', where patients coping mechanism predominate responses.

Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. The Lancet 2020;396:684-692.
National Library of Medicine. A Study to Evaluate Long-Term Safety, Tolerability, & Efficacy of BMN 111 in Children With Achondroplasia. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724228>. Last accessed: December 2020.

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 å 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: no, only in clinical trials

Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: not applicable

Hvor er eventuelt metoden i bruk: no use outside clinical trials

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

Achondroplasia (ACH) is a rare genetic disease and the most common form of human dwarfism. ACH is characterized by failure of normal conversion of cartilage into bone, which results in disproportionate short stature. This condition is caused by a mutation in the Fibroblast Growth Factor Receptor 3 (FGFR3), a negative regulator of bone growth. Disproportionate growth between endochondral bone and underlying organs leads to a number of orthopaedic, neurological, respiratory, ear, nose, and throat (ENT) issues and increased mortality. Adults reach an average height of 131±5.6 cm (men) and 124±5.9 cm (women).

The condition is autosomal dominant; however, most cases are not inherited. More than 80% of children with achondroplasia have parents of average stature and have the condition as the result of a spontaneous gene mutation.⁸ Patients who have inherited the defective gene from both parents are the most severely affected and normally die around birth or a few months afterwards. In patients with only one defective FGFR3 gene, achondroplasia causes long-term disability and may result in a shorter life span due to cardiopulmonary complications. Beyond disproportionate short stature, people with achondroplasia can experience serious health complications, including respiratory problems, cardiovascular disease, chronic pain, foramen magnum compression, sleep apnea, bowed legs, mid-face hypoplasia, permanent sway of the lower back, spinal stenosis, recurrent ear infections and obesity. Some of these complications can result in invasive surgeries such as spinal cord decompression and straightening of bowed legs.

⁸ Biomarín. Vosoritide (BMN 111) for Achondroplasia. 2020. Available from: <https://www.biomarin.com/products/pipeline/bmn-111/>, accessed on the 21/12/2020
Orphanet. Achondroplasia. 2019. Available from: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=15, accessed on the 21/12/2020

Indication (label): Anticipated indication is the treatment of achondroplasia for children. A more precise indication should be expected closer to the EMA approval.

The potential eligible population to be treated with vosoritide in Norway.

The potential eligible population to be treated with vosoritide should be clearly estimated. Based on information from the "Statistics Norway" website,⁹ the total number of live births in 2019 in Norway was 54,495. Applying the estimated frequency (assumed prevalence of 1:25000), would suggest that there could be approximately 2-3 people born in Norway with achondroplasia per year. Multiplying this number of cases by 13 years (from the age of 5 till the age of 18, point where patients' growth plates close), the maximum number of eligible patients for vosoritide in Norway could be around 26-39.

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

There are no licensed treatments currently available for the achondroplasia for underlying cause of the disease. Limb lengthening surgery is quite widely used procedure in Norway in approximately 50% of children. Achondroplasia patients are frequently monitored, especially during the first years of their life and receive symptomatic treatment in order to manage their complications, rather than treatment of the underlying disease.

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

Achondroplasia is a rare and severe disease and has a limited patient population in Norway due to epidemiology and because treatment duration is limited to when epiphyses close. No alternative licensed pharmacological therapies are available to treat this disease. As such, assessment route should be focused on relative effectiveness and budget impact versus standard of care. As a genetic disease which is easily identified and diagnosed at birth, budget impact can be calculated with relative precision.

The below outcomes should be taken into account:

- Clinical efficacy relative to comparator (standard of care) measuring Annualized Growth Velocity (AGV) and height Z-score, which were primary and key secondary endpoints respectively in the vosoritide clinical trials. These endpoints are possible to measure in the follow up time of the clinical trials and they directly link to the

⁹ Live Births Norway, 2019, Statbank, <https://www.ssb.no/en/statbank/table/04231/tableViewLayout1/>, accessed on the 22/12/2020

underlying disease manifestation (disproportionate short stature. Improvements in these endpoints have been correlated with improvements in health-related quality of life of patients and expert opinion has confirmed that they impact on the daily living activities and social functioning of the patients.

- Safety profile
- Budget impact
- Severity of disease (lifelong disease, no other disease modifying treatment)
- Other (social and education consequences of impact of achondroplasia on Activities of Daily Life)

The lifelong consequences of achondroplasia require long-term follow up and therefore there is a high degree of uncertainty in projecting the impact of treatment on the lifelong disease. Furthermore, the disease has significant economic and social impacts which fall outside of the healthcare system including on education, employment and caregivers. These impacts are not easily accounted for in cost-utility analysis.

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: Not applicable

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: EMA estimated approval date is August 2021 (subject to change)

10. Andre kommentarer

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).

Beskriv kortfattet: Mattias Janzen is an employee of BioMarin Pharmaceutical Inc., manufacturer and authorization holder for Voxzogo (vosoritide).

Behandling av akondroplasi är på väg – kan ge nya möjligheter

FLERA PREPARAT SOM STIMULERAR TILLVÄXT ÄR I KLINISKA PRÖVNINGAR

Akondroplasi är en uttalad skelettdysplasi med många medicinska och kirurgiska problem. Det är den vanligaste formen av monogen skelettdysplasi med extrem, disproportionerlig kortvuxenhet och en genomsnittlig vuxenlängd på ca 125 cm för kvinnor och 132 cm för män. Tillståndet orsakas av en aktiverande mutation i genen för fibroblasttillväxtfaktorreceptor typ 3 (FGFR3), och översignaleringen orsakar en hämning av celldelning och hypertrofi i tillväxtbroskets celler. Kliniskt kännetecknas akondroplasi av extrem kortvuxenhet med korta armar och ben och särskilt korta överarmar och lårben (rizomeli) samt makrocefali.

Medicinska komplikationer inkluderar hydrocefalus, hypotoni, spinal stenosis, hörselnedsättning och obstruktiv sömnapné och andningsinsufficiens. Foramen magnum-stenosis är en allvarlig konsekvens av sjukdomen och måste monitoreras noggrant, då den ofta klämmer på cervikala delen av ryggmärgen resulterande i olika grader av myelomalaci, centrala apnéer och ökad risk för plötslig död.

Den extrema kortvuxenheten orsakar



Ola Nilsson, professor, överläkare, barnkliniken, Universitetssjukhuset Örebro; Örebro universitet; Skelettdysplasiteamet och barnendokrinologiska mottagningen, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset, Stockholm
● ola.nilsson@ki.se

praktiska problem i vardagen och behandlas därför inte sällan med ortopedisk benförlängning, vilket är en långdragen och ofta smärtsam procedur.

Någon medicinsk behandling som ger en kliniskt signifikant förbättrad tillväxt finns för närvarande inte.

Akondroplasi är visserligen en godkänd indikation för tillväxthormonbehandling i Japan. Men effekten är i medeltal endast ca 3 cm efter 10 års behandling och tillväxthormonbehandling på denna indika-

tion är därför ytterst begränsad utanför Japan [1].

Ökad förståelse av mekanismer

Ökad förståelse av skelettillväxt och skelettdysplasiers patogena mekanismer har öppnat möjligheter för flera olika farmakologiska interventioner.

FGFR3 signalerar via flera olika signaleringsvägar där översignaleringen via mitogenaktiverat proteinkinase (MAPK) verkar vara viktigast för den hämmade skelettillväxten. Natriuretisk peptid av C-typ (CNP) identifierades från grishjärna redan 1990, men det var först med utvecklingen av humangenetiken kombinerad med kunskap från studier av genetiskt modifierade möss som man förstod att CNP inte har sin viktigaste fysiologiska funktion i nervsystemet, vätskebalansreglering eller hjärt-kärlsystemet, utan i tillväxtbrosket. CNP är till skillnad från ANP (natriuretisk förmakspeptid) och BNP (natriuretisk peptid av B-typ) en selektiv agonist för natriuretisk peptidreceptor typ 2 (NPR2), och dess signalering i tillväxtbroskets celler leder till ökad celldelning, matrixproduktion, cellhypertrofi och därmed ökad tillväxthastighet. Följaktligen leder funktionsförlustmutationer i generna för CNP eller NPR2 till kortvuxenhet och funktionsförstärkningsmutationer i samma gener till långvuxenhet. I tillväxtbrosket verkar NPR2 till stor del genom att hämma MAPK-signalering, vilket leder till ökad tillväxt. CNP har alltså motsatt effekt mot FGFR3-signalering och kan betraktas som

en funktionell antagonist till FGFR3-signalering i tillväxtbrosket [2].

Nya behandlingar av akondroplasi

Denna kunskap har lett till att nya farmakologiska behandlingar har utvecklats som antingen hämmar FGF, FGFR3-signalering, MAPK-signalering eller stimulerar CNP-signalering, vilka alla leder till hämning av de överaktiva FGFR3-receptorernas signalering via MAPK. Flera av dessa behandlingar har visat lovande resultat i prekliniska studier och är nu i olika faser av kliniska studier [3].

Längst har en CNP-analog med förlängd halveringstid, vosoritid, kommit. En fas 2-studie publicerad under förra året indikerade att behandling ökade tillväxthastigheten med ca 1,5–2 cm/år och därmed nästan normaliserade tillväxthastigheten hos barn med akondroplasi och att denna effekt bestod under behandling upp

»En viktig fråga är om dessa nya behandlingar även har positiva effekter på andra komplikationer ...«

till 42 månader med en väsentligen lindrig biverkningsprofil [4]. En nyligen publicerad studie i Lancet rapporterade en 12 månader randomiserad, dubbelblindad fas 3-studie med dagliga injektioner av vosoritid (15,0 µg per/kg) eller placebo till 110 barn (åldersintervall 5 till <18 år) med akondroplasi visade en ökad tillväxt med ca 1,6 cm/år och en lindrig biverkningsprofil och bekräftade därmed i allt väsentligt den tidigare fas 2-studien [5]. Studier till vuxenlängd pågår och kommer att ge svar på om den tillväxtbefrämjande effekten håller i sig under hela behandlingstiden. Om det visar sig att den gör det, vilket inte verkar orimligt från tillgängliga data, så skulle den totala ökningen av tillväxten

HUVUDBUDSKAP

- Akondroplasi är den vanligaste formen av monogen skelettdysplasi och orsakas av en aktiverande mutation i fibroblasttillväxtfaktorreceptor typ 3 (FGFR3).
- Natriuretisk peptid av C-typ (CNP) stimulerar tillväxt delvis genom att motverka FGFR3. Flera olika preparat som stimulerar CNP-signalering eller hämmar FGFR3-signalering är i kliniska prövningar.
- Behandling med vosoritid, en CNP-analog med förlängd halveringstid, normaliserar tillväxthastigheten hos barn med akondroplasi.
- Det är troligt att vosoritid och andra liknande behandlingar kommer att öka tillväxten även vid andra former av genetisk kortvuxenhet.

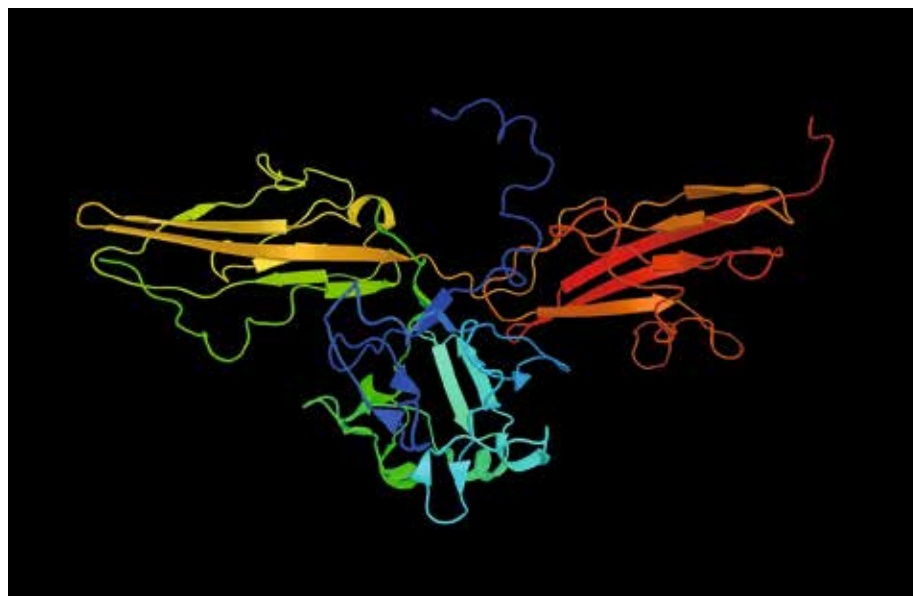


Foto: Shutterstock

Akondroplasi orsakas av en aktiverande mutation i genen för fibroblasttillväxtfaktorreceptor typ 3 (FGFR3).

kunna uppgå till 15 cm eller mer vid tidig start av behandling. Europeiska läkemedelsmyndigheten, EMA, behandlar sedan i augusti företagsansökan om marknadsföringsgodkännande. Därmed skulle det snart kunna finnas en godkänd behandling för den extrema kortvuxenheten vid akondroplasi.

En viktig fråga är om dessa nya behandlingar även har positiva effekter på andra komplikationer till diagnosen, t ex kranio-cervikal stenosis och deformerade extremiteter. Det är i dagsläget inte visat, men det finns goda förhoppningar om att åtminstone en del av de viktiga komplikationerna av tillståndet kommer att påverkas positivt. Detta kommer dock att kräva längre och större studier, och för vissa komplikationer, till exempel foramen magnum-stenosis, behövs sannolikt en tidig start för att

maximera chanserna till kliniskt signifikanta effekter.

Andra former av kortvuxenhet

Vosoritid och liknande behandlingar skulle även kunna vara effektiva vid flera andra former av kortvuxenhet, och man har redan initierat studier för hypokondroplasi (lindrigare aktiverande FGFR3-mutationer) och andra former av genetisk kortvuxenhet där bristande CNP/NPR2-signaler och/eller ökad MAPK-signaler förklarar den bristande tillväxten, inklusive CNP-brist, heterozygota NPR2-mutationer och så kallade RAS-opatier. Dessutom studerar man kortvuxenhetssyndrom orsakat av SHOX-mutationer/-deletioner där kopplingen till FGFR3 och CNP/NPR2-signaler inte är uppenbar (Clinicaltrials.gov, NCT04219007)

Nya möjligheter spetsar till etiska frågor

Dessa nya behandlingar är inte helt okontroversiella, och om de blir godkända kommer de sannolikt bli dyra och ställa frågorna runt tillväxtbehandlingars etiska aspekter på sin spets. Till exempel är patientorganisationen Little People of America öppet kritisk och anser att behandling med vosoritid är etiskt tveksam om det skulle visa sig att den »bara» ökar tillväxten utan att minska riskerna för några av de andra medicinska problemen associerade med sjukdomen [6].

Den svenska föreningen för kortvuxna har dock en mer balanserad inställning och anser att alla behandlingar som har potential att förbättra tillväxt, medicinska komplikationer och i slutändan livskvalitet för dess medlemmar är välkomna [Mats Jonsson, pers medd; 15 nov 2020].

● Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Citera som: Läkartidningen. 2021;118:20204

REFERENSER

1. Harada D, Namba N, Hanioka Y, et al. Final adult height in long-term growth hormone-treated achondroplasia patients. *Eur J Pediatr*. 2017;176(7):873-9.
2. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, et al. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol*. 2015;11(12):735-46.
3. Högl W, Ward LM. New developments in the management of achondroplasia. *Wien Med Wochenschr*. 2020;170(5-6):104-11.
4. Savarirayan R, Irving M, Bacino CA, et al. C-type natriuretic peptide analogue therapy in children with achondroplasia. *N Engl J Med*. 2019;381(1):25-35.
5. Savarirayan R, Tofts L, Irving M, et al. Once-daily, subcutaneous vosoritide therapy in children with achondroplasia: a randomised, double-blind, phase 3, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet*. 2020;396(10252):684-92.
6. Solomon S. »Dwarf pride« was hard won. Will a growth drug undermine it? *New York Times*. 5 sep 2020.

SUMMARY

New treatments for achondroplasia may be efficacious in other forms of short stature

Achondroplasia is the most common form of monogenic skeletal dysplasia and is caused by activating mutations in fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) resulting in exaggerated MAPK signaling in the growth cartilage chondrocytes and thus reduced growth. C-type natriuretic peptide (CNP) stimulates growth by inhibiting MAPK signaling in growth plate cartilage. Several new treatments that target these pathways are currently in clinical trials for the treatment of achondroplasia.

A recent phase 3 clinical trial confirmed near normal growth rate in children with achondroplasia during treatment with vosoritide, a CNP analogue with a prolonged half-life. Vosoritide is currently being evaluated for approval by the EMA. Treatments that enable normalization of growth in children with achondroplasia may soon be available. It is likely that some of these treatments also will increase growth in other forms of short stature.

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_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Vi kjenner til at det internasjonalt pågår studier, foreløpig har ikke disse lang observasjonstid, og bortsett fra en viss påvirkning av lengdevekst (1,5 cm årlig) har man ikke resultater med tanke på andre viktige parametre som for eksempel eventuell vekst av foramen magnum, pubertetsvekst, sluthøyde og kroppsproporsjoner, parametre som er viktige med tanke på å vurdere behandlingseffekt
Er det klinisk behov for metoden?	Dette er pasienter med stor sykелighet, og medikamentell behandling som kan påvirke sykdomsforløpet er ønskelig (se kommentarer under)
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Preparatet har foreløpig ikke markedsføringstillatelse, og er så vidt oss bekjent ikke brukt i Norge. Det pågår imidlertid studier på medikamentet, og vi kjenner disse studiene
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Etter vårt syn nei, det foreligger for lite ferdigstilte studier til at man kan gjennomføre en tilstrekkelig god metodevurdering
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Foreløpig ikke
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Behandling har så langt bestått av nevrokirurgisk og ortopedisk kirurgi i tillegg til spesialisert medisinsk oppfølging
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Medikamentell påvirkning av skjelettutvikling hos pasienter med akondroplasi er et viktig forskningsfelt med potensiell stor betydning

	for en pasientgruppe med komplekse problemstillinger. Internasjonale studier har foreløpig kommet såpass kort at det etter vårt syn bør prioriteres at norske pasienter får delta i slike studier. Foreløpig er studiene såpass uferdige at innføring av slik behandling ikke er godt nok fundert
--	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Hallvard Reigstad	Seksjonsoverlege	Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering avventes til det foreligger tilstrekkelig dokumentasjon.

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_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Undertegnede jobber som overlege ved TRS, som er et nasjonalt kompetansesenter for sjeldne diagnoser, herunder akondroplasi, og jobber med barn og voksne i Norge med denne diagnosen. De siste 4 årene har jeg som ledd i et phd-løp gjennomført en klinisk studie på 50 voksne med akondroplasi i Norge, der jeg har undersøkt forekomst og grad av medisinske komplikasjoner, i tillegg til fysisk funksjon, daglige aktiviteter, arbeidsdeltakelse og smerte.
Er det klinisk behov for metoden?	Ja. Se begrunnelse nedenfor
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg kjenner godt til vosoritide, og de to publikasjonene (hhv i New England Journal of Medicine 2019 og Lancet i 2020) som foreligger om dette medikamentet. Studiene og foreløpige resultater har også vært presentert på en rekke internasjonale skjelettkonferanser over de siste årene.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja. Dette er det første medikamentet på markedet som stimulerer til økt høydevekst hos barn med akondroplasi. Veksthormon har tidligere vært forsøkt, men ga bare en forbigående vekstøkning. Det er i dag ingen land (utenom Japan) som benytter veksthormon til behandling av akondroplasi. I Norge er forlengelseskirurgi relativt vanlig hos barn med akondroplasi. Dette er en svært omfattende og smertefull behandling,

	og som går over flere år, og hvor man gjennomsnittlig oppnår ca 10-15 cm ekstra høyde. Det er derfor et klart behov for andre behandlingsalternativer som kan øke lengde/høydeveksten hos denne gruppen.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Ja, det finnes to publikasjoner, en RCT fase-2 studie publisert i NEJM 2019, og en RCT fase-3 studie publisert i Lancet 2020 med et års observasjonsdata.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Flere andre preparater for akondroplasi er underveis (Pfizer, QED og Ascendis), men disse er fortsatt i fase 1 eller tidlig fase 2.
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Det er ingen sentre i Norge eller Norden som har deltatt i utprøvingen av vosoritide. Studien ble nylig (2021) omtalt i en kommentarartikkel i den svenske Läkartidningen, skrevet av professor Ola Nilsson ved Karolinska Sjukhuset (vedlagt). Så langt er det bare dokumentert effekt på høydevekst og økt veksthastighet i aldersgruppen 5-18 år. Flere studier er underveis, som inkluderer barn ned til 3 mnd alder, og som ser på langtidseffekter av pågående vosoritide behandling. Dette inkluderer bl.a foramen magnum stenose (den mest alvorlige komplikasjonen hos barn med akondroplasi, og som vanligvis opptrer i løpet av 1-2 første leveår og er den viktigste årsaken til økt dødelighet i spedbarnsalder ved akondroplasi). <u>Mulige interessekonflikter:</u> Professor Ravi Savarirayan har vært biveileder i mitt doktorgradsprosjekt på voksne med akondroplasi. Dr Savarirayan er hovedutprøver og førsteforfatter på studiene publisert i NEJM og Lancet. Undertegnede har også mottatt et honorar fra BioMarin i 2019, for et foredrag basert på mitt doktorgradsarbeid om komplikasjoner hos voksne med akondroplasi.

	Undertegnede har ikke vært involvert i noen av de kliniske studiene eller publikasjonene som foreligger om vosoritide.
--	--

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Svein Fredwall	Overlege, phd-stipendiat	TRS Kompetansesenter for sjeldne diagnoser www.sunnaas.no/trs

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_045

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 1.3.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, orphan drug

Saksnummer 068-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_046 Odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: kapsel.
- Odevixibat er en selektiv inhibitor av gallesyretransportører i tynntarmen (IBATs) som bidrar til reabsorpsjon av gallesyrer.
- Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) er en gruppe genetiske sykdommer som skyldes mutasjon i galletransportprotein. Dette resulterer i redusert eller fullstendig stopp i utførselen av galle fra leveren, såkalt kolestase.
- Eksakt forekomst er ukjent, men det estimeres en global prevalens på 1 per 50.000-100.000 (svært usikre tall).
- Per i dag har ingen legemidler indikasjon til behandling av PFIC og dagens behandling er symptomlindrende og rettet mot å forsinke leverskade.
- Identifisert to kliniske studier, hvor den ene har resultater (noen) som foreligger. Den andre estimert ferdig desember 2021.
- Legemiddelverket foreslår forenklet metodevurdering.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF: (hele innspillet vedlagt) *(Helse Vest RHF og Helse Sør-Øst RHF har samarbeidet om å gi innspill – derfor står det samme tekst under begge).*

Faglig innspill: Stort behov for bedret behandling av barn med kolestase-relatert kløe. Den medikamentelle behandlingen per i dag er utilstrekkelig og pasienter kan ha behov for kirurgisk behandling med gallestomi eller levertransplantasjon. Dette er et medikament i en ny generasjon med medikamenter som retter seg mot reabsorpsjon av gallesyrer i tarm. Flere studier med IBAT-hemmere er på vei.

Samlet vurdering / anbefaling: Nasjonal metodevurdering anbefales.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF: (hele innspillet vedlagt) *(Helse Sør-Øst RHF og Helse Vest RHF har samarbeidet om å gi innspill – derfor står det samme tekst under begge)*

Faglig innspill: Stort behov for bedret behandling av barn med kolestase-relatert kløe. Den medikamentelle behandlingen per i dag er utilstrekkelig og pasienter kan ha behov for kirurgisk behandling med gallestomi eller levertransplantasjon. Dette er et medikament i en ny generasjon med medikamenter som retter seg mot reabsorpsjon av gallesyrer i tarm. Flere studier med IBAT-hemmere er på vei.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.03.2021.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase			
1.1 Oppsummering			
Metoden omfatter eit nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikkje MT i Noreg, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for ein sjeldan sjukdom) (4).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: A05AX Virkestoffnamn: Odevixibat Handelsnamn: NA Legemiddelform: Kapsel MT-søkar/innehavar: Abireo (4)	☒ Legemiddel ☐ Anna: <i>diagnostikk/testar/medisinsk utstyr, prosedyre/organisatoriske tiltak</i> 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Genterapi ☐ Medisinsk stråling ☐ Companion diagnostics ☐ Anna:	☒ Specialisthelsetenesta ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Anna:	Mage- og tarmsjukdommar
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselement for en metodevurdering		
Metodevurderingar ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Hurtig metodevurdering (CUA) ☒ Forenkla vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Inga metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerheit relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☐ Kostnadseffektivitet Kommentar: ☐ Juridiske konsekvensar ☐ Ethiske vurderingar ☐ Organisatoriske konsekvensar ☐ Anna		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metodar for norsk helseteneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Eit metodevarsel er ikkje ei vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttet sin publiseringsplattform for metodevarsel. Metodevarsel som skal bli vurderte på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetenesta blir publiserte på [nyemetoder.no](#). For meir informasjon om identifikasjon av metodar, produksjon av metodevarsel og korleis desse blir brukt, sjå [Om MedNytt](#).

2. Skildring av metoden

Skildring av sjukdom og pasientgrunnlag

Progressiv familiær intrahepatisk kolestase (PFIC) er ei gruppe genetiske sjukdommar som skuldast mutasjonar i galletransportprotein (1). Dette resulterer i redusert eller fullstendig stopp i utførselen av galle frå levera, såkalla kolestase. Gallen blir produsert i levera, lagra i galleblæra og utskilt til tarmen når mat skal fordøyast. Galle hjelp kroppen med å absorbere feitt og næringsstoff og å kvitte seg med giftstoff. Når utførselen av galle frå levera blir redusert eller fullstendig stoppa, kan det føre til redusert vektoppgang, saktare vekst og opphoping av giftstoff i kroppen (1, 2).

Nedarvinga av PFIC er autosomal recessiv, noko som betyr at begge foreldra må vere berarar av det muterte genet for at sjukdommen skal utviklast. Ein deler sjukdommen i tre hovudgrupper, PFIC 1, PFIC 2 og PFIC 3, etter kva for galletransportprotein som er mutert (1). PFIC 2 er den vanlegaste, og gir saman med PFIC 1 symptom allereie i spedbarnsperioden. PFIC 3 kan ha ein noko seinare symptomdebut (1).

Dei første symptoma på PFIC inkluderer feittthaldig og/eller vassaktig avføring, gulsott og uttalt kløe. Ubehandla fører sjukdommen til auka motstand mot blodstrøymen gjennom levera (portal hypertensjon), arrdanning i levera (cirrhose), leversvikt og leverkreft (hepatocellulært karsinom) (1). Sjukdommen kan i tillegg gi problem utanfor levera som diaré, døvleik og bukspyttkjertelbetennelse (pankreatitt). Dersom PFIC ikkje blir behandla utviklar dei fleste leversvikt og døyr før vaksen alder. Tal for overleving med dagens behandling er ikkje kjend (1).

Den eksakte førekomsten av PFIC er ukjend, men det er estimert ein global prevalens på 1 per 50 000 - 100 000. Desse tala bygger på få studiar og reknast derfor som svært usikre (1). Det føreligg ikkje nasjonale tal for førekomsten av PFIC.

Dagens behandling

Ingen legemiddel har indikasjon til behandling av PFIC, og dagens behandling er i hovudsak symptomlindrande og retta mot å forseinke leverskaden. Ursodeoksykolsyre, rifampicin og kirurgiske inngrep blir nytta for å redusere nivåa av sirkulerande gallesyrer. Pasientane treng også ofte ernæringsstøtte. Levertransplantasjon blir utført i tilfelle kor anna behandling ikkje er tilstrekkeleg og krev livslang medisinsk oppfølging (1).

Verknadsmekanisme

Odevixibat er ein selektiv inhibitor av gallesyretransportørar i tynntarmen (IBATs) som bidreg til reabsorpsjon av gallesyrer. Odevixibat har som mål å stoppe resirkuleringa av gallesyrer og slik førebygge toksisk opphoping av gallesyrer i levera (2).

Tidligare godkjent indikasjon

Ingen

Mulig indikasjon

Behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase (4).

Kommentar frå FHI ved Companion Diagnostics

- ☐ Metoden **vil medføre** bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis)
- ☐ Metoden **vil ikkje medføre** bruk av ny diagnostisk metode (allereie etablert diagnostisk praksis)
- ☐ Det er på nåverande tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

Kommentar frå FHI:

3. Dokumentasjonsgrunnlag

3.1 Relevante og sentrale kliniske studiar

Det føreligg klinisk dokumentasjon i form av minst ein randomisert, blinda, placebokontrollert og ein open, einarma klinisk studie.

Populasjon (n = tal på deltakarar)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovudutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultat
Barn (6 mnd – 18 år) med PFIC 1 eller 2 og kløe (n=62)	Odevixibat (40 eller 120 µg/kg) 1 gang dagleg i 24 veker	Placebo ein gang dagleg i 24 veker	Endring i kløe og reduksjon i gallesyrer	NCT03566238 , fase III	Ferdigstilt, nokre resultat offentleggjort
Pasientar med PFIC (n=120)	Odevixibat 120 µg/kg 1 gang dagleg i 72 veker	Ingen	Endring i kløe og reduksjon i gallesyrer	NCT03659916	Desember 2021

3.2 Metodevurderingar og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevurdering / systematiske oversikter - internasjonalt -	- Det finst minst ei relevant internasjonal systematisk oversikt (1).
Metodevarsel	- Det finst minst tre relevante metodevarsel (2-4).

4. Referansar

1. Baker A, Kerkar N, Todorova L, Kamath BM, Houwen RHJ (2019). [Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis](#). Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2019 Feb;43(1):20-36. doi: 10.1016/j.clinre.2018.07.010.
2. [Odevixibat \(A 4250\) for progressive familial intrahepatic cholestasis \(ID1570\)](#). London: National Institute for Health and Care Excellence. Proposed (GID-TA10704). [oppdatert 21. juli 2020; lest 18. januar 2021].
3. [A4250 for progressive familial intrahepatic cholestasis](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2017. Evidence Briefing NIHRIO (HSRIC) ID: 13610.
4. [Odevixibat](#). Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert 10. desember 2020; lest 18. januar 2021].

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringar gjort i dokument
12.02.2021	Laga metodevarsel
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endra 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_046 Odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Dette er et medikament i en ny generasjon med medikamenter som retter seg mot reabsorpsjon av gallesyrer i tarm. I litteraturen er metoden/prinsippet diskutert over lengre tid. Det er ingen erfaring i barnemiljøet i Norge med dette preparatet, innspill er diskutert med OUS Rikshospitalet, som har landsdekkende funksjon for disse lidelsene, og vår kunnskap om dette er fra litteraturen.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er stort behov for bedret behandling av barn med kolestase-relatert kløe. Ved kolestase øker gallesyrenivået i blod og hud og dette gir intens kløe som sterkt påvirker pasientenes og familienes livskvalitet. Den medikamentelle behandlingen av cholestase er utilstrekkelig selvom enkeltpasienter kan ha nytte av ursodeoksykolsyre, rifampicin eller kolestyramin. En del pasienter trenger derfor kirurgisk behandling med gallestomi (PEBD- partial external billiary diversion) eller levertransplantasjon. Det er mange komplikasjoner knyttet til de kirurgiske metodene og derfor er bedret medikamentell behandling for disse pasientene svært nyttig og sterkt ønsket. En medikamentell behandling som kunne utsette eller fjerne behov for levertransplantasjon på bakgrunn av kløe relatert til kolestase vil være av stor betydning for pasientene og for samfunnet.

Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke selv brukt dette medikamentet på pasienter. Jeg har hatt pasienter med behov for behandling for kolestaserelatert kløe - dette skjer da i samarbeid med OUS Rikshospitalet, som har nasjonal funksjon for disse lidelsene.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Absolutt – medikamentet retter seg mot en svært inngripende sykdom hvor vi ikke har god nok medikamentell 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)	Det kommer flere studier med IBAT-hemmere fra ulike firmaer/miljøer (inkludert maralixibat).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	De første studiene er gjort på pasienter med PFIC 1 og 2. Studier på gallegangsatsesi og Alagille syndrom er pågående. Sannsynligvis er disse pasientgruppene valgt fordi man kan oppnå et tilstrekkelig høyt antall pasienter til å få gjennomført studier siden det internasjonalt har vært en del samarbeid om disse diagnosene. Hvis man vurderer at det er tilstrekkelig dokumentasjon for medikamentet for indikasjonen kolestaserelatert kløe for pasientgruppene (PFIC1 og 2), bør man også vurdere å gi det en for andre pasientgrupper med kolestaserelatert kløe. Det finnes et stort antall diagnoser med svært få pasienter hvor randomiserte studier er praktisk og økonomisk umulig å få gjennomført. Hvis det skal stilles krav til randomiserte studier på alle disse gruppene med ekstremt få pasienter, er det mange barn/pasienter som ikke vil få tilgang til behandlingen de ville ha like stor nytte av som de store pasientgruppene. Det er ulik molekylære årsaker til at gallesyrene er forhøyet ved ulike kolestasesykdommer, men det er liten grunn til å tro at effekten av medikamentet skulle skille seg fra PFIC1 og PFIC2. Dette reflekteres også i de første resultatene der effekten er tilsvarende på PFIC1 og 2 selv om disse har ulik molekylær basis for årsak til kolestaserelatert kløe. Dette vil f.eks. gjelde pasienter med Alagille syndrom, Aagenaes syndrom, PFIC 3, PFIC 4 etc.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Anders Batman Mjelle	Overlege, PhD, fagansvarlig for barnelevermedisin	Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssykehus

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

Nasjonal metodevurdering anbefales.

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_046 Odevixibat til behandling av progressiv familiær intrahepatisk kolestase.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Dette er et medikament i en ny generasjon med medikamenter som retter seg mot reabsorpsjon av gallesyrer i tarm. I litteraturen er metoden/prinsippet diskutert over lengre tid. Jeg har ikke selv deltatt i forsøk eller studier med det aktuelle medikamentet og min kunnskap er fra litteraturen.
Er det klinisk behov for metoden?	Det er stort behov for bedret behandling av barn med cholestase-relatert kløe. Ved cholestase øker gallesyrenivået i blod og hud og dette gir intens kløe som sterkt påvirker pasientenes og familienes livskvalitet. Den medikamentelle behandlingen av cholestase er utilstrekkelig selvom enkeltpasienter kan ha nytte av ursodeoxycholsyre, rifampicin eller kolestyramin. En del pasienter trenger derfor kirurgisk behandling med gallestomi (PEBD- partial external billiary diversion) eller levertransplantasjon. Det er mange komplikasjoner knyttet til de kirurgiske metodene og derfor er bedret medikamentall behandling for disse pasientene svært nyttig og sterkt ønsket. En medikamentell behandling som kunne utsette eller fjerne behov for levertransplantasjon på bakgrunn av kløe relatert til cholestase vil være av stor betydning for pasientene og for samfunnet.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Jeg har ikke selv brukt dette medikamentet på pasienter, men jeg har lang erfaring i behandling av barn med cholestaserelatert kløe.

Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Ja! Metoden bør prioriteres fordi det er stort udekket behov for medikamentall behandling av cholestaserelatert kløe.
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)	Det kommer flere studier med IBAT hemmere fra ulike firmaer/miljøer (inkludert maralixibat).
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	De første studiene er gjort på pasienter med PFIC 1 og 2. Studier på gallegangsatsresi og Alagille syndrom er pågående. Sannsynligvis er disse pasientgruppene valgt fordi man kan oppnå et tilstrekkelig høyt antall pasienter til å få gjennomført studier siden det internasjonalt har vært en del samarbeid om disse diagnosene. Hvis man vurderer at det er tilstrekkelig dokumentasjon for medikamentet for indikasjonen cholestaserelatert kløe for pasientgruppene (PFIC1 og2) bør man også vurdere å gi det en for andre pasientgrupper med cholestaserelatert kløe. Det finnes et stort antall diagnoser med svært få pasienter hvor randomiserte studier er praktisk og økonomisk umulig å få gjennomført. Hvis det skal stilles krav til randomiserte studier på alle disse gruppene med ekstremt få pasienter er det mange barn/pasienter som ikke vil få tilgang til behandlingen de ville ha like stor nytte av som de store pasientgruppene. Det er ulik molekylære årsaker til at gallesyrene er fohøyet ved ulike cholestasesykdommer, men det er liten grunn til å tro at effekten av medikamentet skulle skille seg fra PFIC1 og PFIC2. Dette reflekteres også i de første resultatene der effekten er tilsvarende på PFIC1 og 2 selvom disse har ulik molekylær basis for årsak til cholestaserelatert kløe. Dette vil feks gjelde pasienter med Alagille syndrom, Aagenaes syndrom, PFIC 3, PFIC 4 etc.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Runar Almaas	Overlege, dr med. Forsker	Seksjon for Barnemedisin og Transplantasjon

		Barne og Ungdomsklinikken, OUS
--	--	--------------------------------

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

--

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_046

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 1.3.2021 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, orphan drug

Saksnummer 069-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_048 Berotralstat til forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, under vurdering hos EMA. Har MT i USA. Tilkjent orphan drug designation i Europa.
- Legemiddelform: kapsel.
- Berotralstat binder seg til og hemmer aktiviteten til kallikrein, som inngår i kallikrein-kinin systemet. Dette systemet er overaktivt hos pasienter med angioødem.
- Angioødem er en forbigående hevelse i hud og slimhinner, forårsaket av en kraftig utvidelse av blodårene i vevet. Arvelig angioødem (HAE) er en sjelden, arvelig form for angioødem.
- Anslått at omtrent 100 personer lever med HAE i Norge.
- Identifisert to pågående fase III studier, estimert ferdig hhv. sept. 2023 og feb. 2024.
- Legemiddelverket foreslår forenklet vurdering.

Innspill fra kliniker (OUS) (hele innspillet vedlagt):

- Foreligger ingen tilsvarende behandling for denne pasientgruppen per tid og det er et udekket behov for mer hensiktsmessig og brukervennlig administrering av forebyggende medisin.
- Ved god sykdomskontroll kan denne gruppen ha likt funksjonsnivå som resten av befolkningen og slippe akutte angrep som krever legevak og sykehusinnleggelser, og dermed fører til økt fravær fra skole/arbeidsplass og til slutt ende opp utenfor arbeidslivet.
- Per nå er intravenøs C1 inhibitor den mest effektive og brukte forebyggende behandlingen, men denne er ressurskrevende og ikke egnet for alle pasienter.

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: Finansieringsansvaret vil bli plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel			
1. Status og oppsummering			
Berotralstat som forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE)			
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). Metoden har MT i USA. Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) i Europa (1).			
1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: B06AC Virkestoffnavn: Berotralstat Legemiddelform: Kapsel, hard MT-søker/innehaver: BioCryst Pharmaceuticals (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:	Hjerte- og karsykdommer
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

Angioødem er en forbigående hevelse i hud og slimhinner, forårsaket av en kraftig utvidelse av blodårene i vevet. Hereditært angioødem (HAE) er en sjelden, arvelig form for angioødem. HAE skyldes mangel på, eller redusert funksjon av C1-esterasehemmer, et protein som er involvert i å holde immunforsvarets komplementsystem i sjakk (3,4). Ved HAE kan mentalt stress, infeksjoner og traumer utløse anfall med hevelser som varer i 2-5 dager. Anfallene rammer ofte mage og tarm, som fører til kvalme, oppkast og diaré. Hevelser oppstår også ofte i ansikt, armer, ben og kjønnsorganer. Hevelser kan oppstå i munn og luftveier, som kan være dødelig. I sjeldne tilfeller kan anfallene gi hevelser i hjernen, som kan medføre hodepine, talebesvær, lammelser eller kramper (5).

Det er anslått at omtrent 100 personer lever med HAE i Norge (5).

Dagens behandling

Legemiddelbehandling ved HAE tar sikte på både håndtering av akutte anfall, samt langtidsforebygging for å forhindre nye anfall. Akutt fase ved HAE-anfall kan behandles med C1-esterasehemmere administrert intravenøst. Bradykininreseptor-antagonisten icatibant kan også være aktuell som symptomatisk behandling ved akutte anfall av HAE. Traneksamsyre i tablettform, C1-esterasehemmere administrert subkuttant og intravenøst og det monoklonale antistoffet lanadelumab administrert subkuttant og som hemmer enzymet kallikrein er godkjent til anfallsforebyggende behandling ved HAE. Off label-bruk av danazol på godkjenningsfritak kan også være et aktuelt alternativ som anfallsforebyggende behandling (4, 5).

Virkningsmekanisme

Berotralstat binder seg til og hemmer aktiviteten til kallikrein, som inngår i kallikrein-kinin systemet. Dette systemet er overaktivt hos pasienter med angioødem. Ved å hemme aktiviteten til kallikrein, reduseres antall anfall (2).

Berotralstat administreres som en kapsel til peroral bruk (2).

Tidligere godkjent indikasjon

Ikke aktuelt

Mulig indikasjon

Forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE) (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)
- ☐ Det er på nåværende tidspunkt **uavklart** om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode

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
Paediatric patients from 12 to less than 18 years of age (and adults) with hereditary angioedema (HAE). (n=96, estimated enrolment N=121 (1)	BCX7353 110 mg capsule once daily BCX7353 150 mg capsule once daily	Placebo- capsule	The rate of investigator-confirmed HAE attacks during dosing in the entire 24-week treatment period (Day 1 to Day 168)	NCT03485911 BCX7353-302, APeX-2 (Fase 3)	Estimert avslutning av studie: Sep 2023
Paediatric patients from 12 to less than 18 years of age (and adults) with hereditary angioedema (HAE). (n= 475, estimated enrolment)	BCX7353 110 mg capsule once daily BCX7353 150 mg capsule once daily	None	The long term safety of oral BCX7353 capsules [Time Frame: 96 weeks] The number and percentage of subjects with treatment-emergent adverse events.	NCT03472040 BCX7353-204, APeX-S (Fase 2/fase 3)	Estimert avslutning av studie: Feb. 2024

3.2 Metodevurderinger og -varsel

Metodevurdering - nasjonalt	Vi har identifisert relevante refusjonsrapporter om indikasjonen, men med andre virkestoff (7, 8, 9)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt	Det foreligger minst en metodevurdering og minst to internasjonale systematiske oversikter (10, 11, 12).
Metodevarsel-internasjonalt	Det foreligger relevante internasjonale metodevarsler (1,13).

4. Referanser

- (1) Berotralstat, Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 07. desember 2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/berotralstat/>
- (2) Berotralstat, European medicines agency, EMA [oppdatert 21.08.2018]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2028-public-summary-opinion-orphan-designation-r-1-3-aminomethyl-phenyl-n-5-3_en.pdf
- (3) *Heditært angioødem*, Store Medisinske Leksikon [oppdatert 14. oktober 2019] <https://sml.snl.no/angio%C3%B8dem>
- (4) T16.8.9.2 *Heditært angioødem*, Norsk legemiddelhåndbok [oppdatert 28. april 2017]. Tilgjengelig fra: https://www.legemiddelhandboka.no/T16.8.9.2/Hedit%C3%A6rt_angio%C3%B8dem
- (5) *Heditært angioødem*, Norsk helseinformatikk [oppdatert 7. mai 2020]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/rode-hudutslett/angioodem-hereditart/>
- (6) Lanadelumab, Technology appraisal guidance [TA606], Lanadelumab for preventing recurrent attacks of hereditary angioedema. [oppdatert 16. okt. 2019]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>
- (7) C1-esterase inhibitor (Berinert) til behandling av heditært angioødem (HAE): Vurdering om forhåndsgodkjent refusjon §2. (09 mars 2011). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/B/Berinert_Heditært-angioødem_2011.pdf
- (8) C1-esterasehemmer, human (Cinryze) til behandling av heditært angioødem (HAE): Vurdering av søknad om forhåndsgodkjent refusjon § 2. (11. desember 2012). (Refusjonsrapport). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/C/Cinryze_HAE_2012.pdf
- (9) Lanadelumab, til behandling av heditært angioødem (HAE): Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/T/Takhzyro_hedit%C3%A6rt%20angio%C3%B8dem_2019.pdf
- (10) Lanadelumab, (Takhzyro), [oppdatert 3. januar 2020], Tilgjengelig fra: <https://amgro.dk/media/2565/afrapportering-takhzyro.pdf>
- (11) Craig TJ, et al. (2015). Plasma-derived C1-INH for managing hereditary angioedema in pediatric patients: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 26(6), 537-544.
- (12) Riedl MA, et al. (2015). Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 114(4), 281-288.e7.
- (13) BCX7353 for prevention of acute attacks of angioedema in hereditary angioedema. NIHR, Innovation Observatory. [Oppdatert april 2019, hentet 28. august 2020]. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/bcx7353-for-prevention-of-acute-attacks-of-angioedema-in-hereditary-angioedema/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
12.02.2020	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 [for innsending](mailto:for_innsending).

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

1.Hvilken metode gjelder innspillet?	
Metodens ID nummer*:	ID2020_048
Metodens tittel:	Metodevarsel: ID2020_048 Berotralstat til forebyggende behandling av akutte angrep ved arvelig angioødem (HAE).

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Linn Landrø
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Seksjon for hudsykdommer, Avd. for revmatologi, hud –og infeksjonssykdommer, Oslo Universitetssykehus
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	linn.landro@ous-hf.no

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Det foreligger ingen tilsvarende behandling for denne pasientgruppen per tid. Det er et udekket behov for en mer hensiktsmessig og brukervennlig administrering av forebyggende medisin for denne pasientgruppen. Forutsatt god sykdomskontroll, dvs effektiv forebyggende behandling, kan denne pasientgruppen ha likt funksjonsnivå som den friske befolkningen. Uten sykdomskontroll er denne pasientgruppen avhengig av helsehjelp i form av å oppsøke legevakt og sykehusinnleggelser for akutte anfall, noe som resulterer i at de får høyt fravær fra skole, utdanning og arbeidsliv –og som dessverre ender med at de faller helt ut av arbeidslivet.

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 å 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: nei
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:-
Hvor er eventuelt metoden i bruk:-

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

Beskriv kortfattet: Forebyggende behandling til pasienter med HAE

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

Beskriv kortfattet:

Hos pasienter med HAE med frekvente hevelser er det indikasjon for forebyggende behandling.

Tilgjengelig forebyggende behandling for denne pasientgruppen per i dag:

- Cyklokapron tabletter: Peroral daglig behandling, hemmer aktivering av plasminogen til plasmin.

Lite effektiv som forebyggende behandling hos pasienter med HAE

- C1 inhibitor konsentrat (Berinert/Cinryze): Intravenøs behandling, administreres min 2 ggr/uke eller opp til hver annen dag, substituerer C1 inhibitor mangel

Effektiv hos mange pasienter, men ressurskrevende mhp opplæring i å administrere i.v. medisin, eller hvis pasienten må få hjelp av helsepersonell til å administrere medikamentet. Utstyrskrevende.

Et fåtall pasienter har behov for å få innlagt veneport.

Ikke egnet for alle pasienter: de som ikke klarer ikke å administrere medisinen selv, og/eller ikke har tilgjengelig ordning for hjelp av helsepersonell.

I tillegg medfører det en risiko for infeksjoner og tromboemboliske hendelser.

- C1 inhibitor konsentrat (Berinert): subkutant hver 3.-4.dag, substituerer C1 inhibitor mangel.

Ikke godkjent i Nye metoder. Ikke i bruk i Norge

- Takzhyro: subkutant hver 14.dag, evt hver 4.uke kan vurderes, hemmer plasma kallikrein.

Ikke godkjent i Nye metoder. Ikke i bruk i Norge

- Danazol tabletter: peroral daglig behandling, lavattenuert anabolt steroid. Har ikke markedsføringstillatelse. Off-label

Kan ha effekt hos enkelte pasienter, men må brukes med varsomhet på grunn av uheldig bivirkningsprofil, bla annet risiko for neoplasi, hyperlipedemi, hjerte og karsykdom. Ikke egnet til bruk hos barn og kvinnelige pasienter.

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:

HAE er en sjelden og uforutsigbar sykdom, der god sykdomskontroll er avgjørende for funksjonsnivå. Effektiv forebyggende behandling reduserer behovet for å få hjelp/ta kontakt med helsevesenet, betydelig bedre livskvalitet og reduserer risikoen for at pasientene faller ut av arbeidslivet.

Det er per i dag ingen brukervennlig effektiv forebyggende behandling som peroral behandling vil være.

Per nå er intravenøs C1 inhibitor den mest effektive (og mest brukte) forebyggende behandlingen, og som nevnt i pkt 6, er denne behandlingen ressurskrevende og ikke egnet for alle pasienter som har behov for forebyggende behandling.

Det kan være aktuelt å måle

- antall anfall
- antall akutte kontakter med helsevesenet
- antall med fullført skolegang/utdanning
- antall og grad av deltagelse i arbeidslivet

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:

10. Andre kommentarer

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).

Beskriv kortfattet:

Jeg har ingen økonomiske interesser i saken, kun interesse for bedre pasientbehandling.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2021_048

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.....(dato)..... NEI ☐

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

Finansierungsansvar blir plassert hos RHF-ene, orphan drug, nytt virkestoff

Saksnummer: 070-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens Legemiddelverk
Dato:	12.03.2021

Ad bestilling ID2020_031 En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter

Hva saken omhandler i korte trekk

Produsenten av Spinraza, Biogen, har foreslått at det for ID2020_031 gjøres en endring av metodevurderingsløp fra en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C), og at metodevurderingsløp D «andre forenklinger» følges istedenfor. Metoden gjelder nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter. Biogen har samtidig levert et pristilbud som gjelder for voksne pasienter, samt noe effekt og sikkerhetsdokumentasjon for denne gruppen. Biogen mener at det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget egner seg dårlig for en kostnad per QALY analyse (CUA).

Basert på en foreløpig vurdering av den innsendte dokumentasjonen er det åpenbart at Spinraza ikke er kostnadseffektivt hos voksne.

Bestillerforum bes ta stilling til hvordan den bestilte metodevurderingen skal håndteres videre i systemet allerede nå.

Bakgrunn for saken

22. juni 2020 bestilte Bestillerforum en hurtig metodevurdering med en kostnad per QALY-vurdering (løp C) for nusinersen til behandling av voksne pasienter med SMA, [ID2020_031](#).

11. og 12. oktober leverte Biogen et innspill om at bestillingen endres fra en kostnad per QALY-analyse (løp C), til en forenklet vurdering (løp D), Biogen leverte også dokumentasjon til en forenklet vurdering som inkluderer effekt, sikkerhet og en ny pris til Legemiddelverket.

Det er Biogen som har dokumentasjonsplikten i denne saken, og Biogens egen vurdering av dokumentasjonen de selv har tilgjengelig, er at denne er dårlig egnet for en CUA:

- Hovedstudien som dokumentasjonsgrunnlaget bygger på, er en prospektiv observasjonsstudie (Hagenacker et al. 2020).
- Hagenacker-studien er gjennomført av en ekstern forskergruppe i Tyskland, uavhengig av Biogen. Biogen har derfor ikke tilgang til individnivå-data, kun aggregerte data som er rapportert i publikasjonen.
- Hagenacker-studien var heller ikke designet for å undersøke komparativ effekt ettersom det ikke var noen kontrollarm i studien. Det var en enarmet studie der samtlige pasienter mottok behandling med nusinersen.
- Ingen tilgjengelige studier som kan utgjøre et solid sammenligningsgrunnlag for kontrollarm gjennom en indirekte sammenligning.
- Hagenacker-studien målte heller ikke helserelatert livskvalitetsutvikling hos studiedeltagerne. Livskvalitetsmål må derfor eventuelt baseres på antagelser eller hentes fra andre, lignende sykdomsgrupper i litteraturen.

Per i dag kan behandling med Spinraza startes hos barn med SMA type 1-3a, hvor det er dokumentert symptomdebut før 3 års alder (1, 2). Spinraza er innført for denne gruppen på bakgrunn av en metodevurdering hvor data fra ENDEAR (SMA type 1 og symptomdebut før 6 mnd alder) og CHERISH (SMA type 2 og 3, median alder ved symptomdebut 11 mnd) inngikk. Median alder ved screening i CHERISH studien var tre år, og de eldste pasientene i CHERISH-studien var 12 år gamle, med symptomdebut i underkant av 8 år tidligere. I tillegg var tre pasienter på 15 år ved studiestart i to andre studier inkludert i metodevurderingen (3). Tabellen under viser at prognose (uten aktiv behandling) varierer med type SMA.

Tabell 1 Fenotypisk klassifisering av SMA (4)

Type	Age at Symptom Onset		Maximum Motor Function	Life Expectancy	SMN2 Copy No.
0	Fetal		Nil	Days – Weeks	1
1	< 6 months	1A: Birth – 2 weeks 1B: < 3 months 1C: > 3 months	Never sits	< 2 years	1, 2, 3
2	6 – 18 months		Never walks	20 – 40 years	2, 3, 4
3	1.5 – 10 years	3A: < 3 years 3B: > 3 years	Walks, regression	Normal	3, 4, 5
4	> 35 years		Slow decline	Normal	4, 5

SMN2 = survival motor neuron 2 gene.

bold = predominant SMN2 copy number that defines the SMA Type, the other copy numbers represent a small percentage of the designated SMA Type.

Source: Adapted from Kolb 2011 (6).

Ettersom behandling med Spinraza er svært kostbart, også med rabatterte LIS-priser, tilbys behandlingen per i dag kun til de pasientene man antar at vil ha størst nytte av den. Den største effekten ses ved å starte behandling tidlig hos de pasientene som har tidlig symptomdebut.

Behandlingsmålet hos voksne vil være å stabilisere sykdommen og motvirke funksjonstap, dette er behandlingsmål som er klinisk verdifulle hos voksne pasienter. Nye metoder ønsker pristilbud som kan gjøre legemiddelbehandling tilgjengelig for voksne pasienter velkommen. Samtidig kan ikke systemet innføre behandling som ikke antas å være kostnadseffektiv, ettersom dette vil prioritere ressurser bort fra andre behandlinger som er kostnadseffektive og som i dag tilbys andre pasientgrupper. Hver gang en ny behandling innføres, fører dette til at økonomiske ressurser må hentes fra et annet sted i helsevesenet. Dersom Spinraza skal innføres til behandling av voksne pasienter, må forutsetningen være at det er sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt.

Innspillet fra Biogen betyr i praksis at det foreslås at man ikke skal bruke en kvantitativ metode (CUA) i vurderingen av om prioriteringskriteriene er oppfylt hos de voksne pasientene. Konkret innebærer dette:

- At det ikke legges fram dokumentasjon som estimerer og kvantifiserer hvor mye bedre effekt Spinraza har sammenlignet med beste støttebehandling (BSC) i et livstidsperspektiv
- At det ikke beregnes og kvantifiseres hvor mange gode leveår pasientene på BSC taper sammenlignet med den friske befolkningen (Absolutt prognosetap, APT, vil ikke beregnes)
- At det ikke beregnes hvor mye nytte en får av behandlingen sammenlignet med hva behandlingen koster (kostnad per QALY, IKER, vil ikke beregnes)

I mange saker kan det være hensiktsmessig å gjøre slike forenklinger, men om en metode/ny behandling skal innføres må forutsetningen likevel være at man antar det som sannsynlig at prioriteringskriteriene er oppfylt, og at behandlingen er kostnadseffektiv.

I denne konkrete saken, med den nye prisen fra Biogen, er det åpenbart at prioriteringskriteriene ikke er oppfylt. Dette begrunnes med at effektgevinsten av behandling er mindre hos voksne enn hos barn med alvorlig SMA, og fordi behandling med Spinraza ikke kvalifiserer for finansiering ved «SMA-ordningen».

Da Spinraza til barn ble innført, var det på bakgrunn av at prioriteringsmeldingen åpnet for en høyere betalingsvillighet i gitte tilfeller for særskilt små pasientgrupper med svært alvorlig tilstand (SMA-ordningen). Prioriteringsmeldingen tilsier at det kan aksepteres en høyere ressursbruk enn det som vanligvis aksepteres for behandlinger som kvalifiserer for SMA-ordningen. Følgende tre kriterier må da være oppfylt:

- forekomsten av tilstanden som metoden skal brukes mot er mindre enn om lag én pasient per 100 000 innbyggere per metode på verdensbasis, eller mindre enn om lag 50 pasienter i Norge for alle indikasjoner som omfattes av behandlingen/metoden.
- absolutt prognosetap må være høyere enn 30 tapte gode leveår (QALYs)

- helsegevinsten ved behandlingen må være større enn 2 vunne QALYs.

Per i dag behandles 68 pasienter med Spinraza. Dette viser at Spinraza benyttes av flere pasienter enn det som lå til grunn da det ble innført. Vi mener det er åpenbart at en utvidelse av bruksområdet til behandling med Spinraza for voksne ikke tilfredstiller kriteriene for når myndighetene kan akseptere høyere kostnad per QALY.

Biogen har i den innsendte dokumentasjonen lagt til grunn en ytterligere rabatt på Spinraza som kun gjelder for voksenindikasjonen. Selv ved dette prisnivået er IKER åpenbart alt for høy til å kunne oppfylle prioriteringskriteriene.

For legemiddelbehandling av SMA hos voksne er vår vurdering at det bør gjøres en kostnad per QALY analyse, slik at man kan prioritere denne behandlingen opp mot andre behov i spesialisthelsetjenesten.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Det er bestilt en kostnad per QALY analyse for en annen legemiddelbehandling med indikasjon for behandling av voksne SMA pasienter ([ID2020_104](#)). Denne behandlingen (risdiplam, handelsnavn Evrysdi) fikk positive opinion av EMA 26. februar 2021¹, og det er forventet at firma snart leverer dokumentasjon til en hurtig metodevurdering (CUA, løp C). Det foreligger ingen åpenbar grunn for at et lavere krav for å vise at prioriteringskriteriene er oppfylt skal gjelde for Spinraza enn for Evrysdi.

Anbefaling til Bestillerforum:

Det anbefales at saken (ID2020_031), basert på en foreløpig vurdering, tas rett til beslutning nå. Saken kan bestilles på nytt når legemiddelkostnadene er blitt senket vesentlig slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

Referanser:

1. Nye metoder. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn. 2018.
2. De Regionale Helseforetakene. Kriterier for behandling med nusinersen (Spinraza®) for barn (0–18 år). 2018.
3. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering av nusinersen (Spinraza) ved behandling av spinal muskelatrofi (SMA). ID2017_001. 2017.
4. EMA. Assessment report for Zolgensma. 2020.

¹ <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-treatment-spinal-muscular-atrophy-sma-recommended-approval>

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*:	ID2020_031
Metodens tittel:	Nusinersen (Spinraza) - Indikasjon II. Behandling av spinal muskeltrofi (SMA) hos voksne pasienter

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Jens Torup Østby
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Biogen Norway AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Jens.ostby@biogen.com / 97129378

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
22.06.2020 ble det besluttet i Bestillerforum at en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) skulle gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nusinersen til behandling av voksne pasienter med SMA. Etter dialog med Statens Legemiddelverk (SLV) i etterkant av beslutningen, er vi av den forståelse at det er enighet om at det eksisterende dokumentasjonsgrunnlaget er dårlig egnet for en kostnad-nytte-vurdering (utdypes nedenfor). Derfor sendes det her et innspill der det foreslås at metodevurderingsløp D «andre forenklinger» følges istedenfor. Parallelt med dette er et nytt pristilbud presentert for Sykehusinnkjøp Divisjon Legemidler. Dette pristilbudet ligger til grunn for kostnadsestimatene i dokumentasjonsgrunnlaget, som også er oversendt Statens Legemiddelverk 11.02.2021.

Eksisterende dokumentasjonsgrunnlag dokumenterer effekt og sikkerhet for nusinersen til behandling av voksne 5q SMA-pasienter. Dog egner eksisterende dokumentasjonsgrunnlag seg dårlig for en kost-nytte-analyse (CUA). Hovedutfordringene forbundet med å utføre en CUA basert på tilgjengelig datamateriale listes opp nedenfor:

- Hovedstudien som dokumentasjonsgrunnlaget bygger på, er en prospektiv observasjonsstudie (Hagenacker et al. 2020).
- Hagenacker-studien er gjennomført av en ekstern forskergruppe i Tyskland, uavhengig av Biogen. Biogen har derfor ikke tilgang til individnivå-data, kun aggregerte data som er rapportert i publikasjonen.
- Hagenacker-studien var heller ikke designet for å undersøke komparativ effekt ettersom det ikke var noen kontrollarm i studien. Det var en enarmet studie der samtlige pasienter motok behandling med nusinersen.
- Ingen tilgjengelige studier utgjøre et solid sammenligningsgrunnlag for kontrollarm gjennom en indirekte sammenligning.
- Hagenacker-studien målte heller ikke helserelatert livskvalitetsutvikling hos studiedeltagerne. Livskvalitetsmål må derfor eventuelt baseres på antagelser eller hentes fra andre, lignende sykdomsgrupper i litteraturen.

Flere andre utfordringer forbundet med å gjennomføre en CUA ble løftet frem på formøtet med Statens Legemiddelverk i oktober 2020, men punktene over oppsummerer de mest betydningsfulle.

Til tross for begrensninger i studiedesign dokumenteres effekt og sikkerhet blant voksne pasienter grundig i studien (Hagenacker et al. 2020), men manglene nevnt over medfører at en kost-nytte-analyse vil tilføre lite robust informasjon. Vi foreslår som nevnt derfor at vurderingen følger metodevurderingsløp D «andre forenklinger», der Biogen beskriver effekt- og sikkerhetsdata, pasientpopulasjon, plassering i behandlingstilbudet og estimerer budsjettkonsekvenser. Dette er en fremgangsmåte som vil spare alle parter tid uten at vi mister meningsfull informasjon.

Dokumentasjonspakken er allerede oversendt Statens Legemiddelverk, slik at behandlingen av søknaden kan starte umiddelbart etter en eventuell beslutning i Bestillerforum om å endre evalueringsform.

Da dokumentasjonsgrunnlaget ikke er like omfattende som for den yngre pasientpopulasjonen, har Biogen også presentert et pristilbud for Sykehusinnkjøp Divisjon Legemidler som er benyttet i budsjettberegningene.

Dokumentasjon og evalueringsform har altså blitt diskutert med SLV, og vårt inntrykk er at SLV deler oppfatningen om at tilgjengelig data ikke oppfyller kravene til en solid kost-nytte-analyse.

Biogen håper dette innspillet kan bidra til en snarlig løsning voksne 5q SMA pasienter som nå står uten effektive behandlingsalternativer.

For utfyllende informasjon til punkt 4-9, se tidligere innsendt metodeforslag.

--

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 å 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:
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk:
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet:

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

Beskriv kortfattet:

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? Hvilke endepunkter/resultater av behandlingen er det aktuelt å måle? Beskriv kortfattet:

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:

10. Andre kommentarer

Referanse:

1. Hagenacker T, et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. Lancet Neurol. 2020;19(4):317-325

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).

Beskriv kortfattet:

Undertegnede er ansatt i Biogen Norway AS, som er leverandør av Spinraza (nusinersen).

Til: Bestillerforum

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 17. mars 2021

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

Tilleggsnotat til sak 070-21 ID2020_031 Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi (SMA) hos voksne pasienter

Det vises til innspill fra leverandør om endret løp for metodevurdering og notat fra Statens legemiddelverk.

Sykehusinnkjøp viser til to oppdrag som Sykehusinnkjøp mener er relevant for behandlingen av sak 070-21.

I beslutningen i Bestillerforum 15. februar det går fram at:

[ID2017_001](#) Nusinersen (Spinraza) til behandling av spinal muskelatrofi
Bestillerforum RHF ga blant annet Statens legemiddelverk i oppdrag å etterspørre ny dokumentasjon og ta kontakt med den nasjonale faggruppen, og Sykehusinnkjøp HF, LIS fikk i oppdrag å ta kontakt med firma vedrørende nye forhandlinger.

Vi viser videre til egen sak i interregionalt fagdirektørmøte 15. februar 2021 hvor det ble fattet følgende beslutning:

1. Fagdirektørene godkjenner at Sykehusinnkjøp starter forhandlinger om Spinraza® til voksne hvor det arbeides videre med en betalingsmodell.
2. ID2020_031 oppdateres med at: De regionale helseforetakene ber den nasjonale faggruppen om å vurdere kriterier for bruk av Spinraza® til voksne og ev. vilkår som kan inngå i en prisavtale for Spinraza® til voksne.

Forhandlingene med Biogen vil handle om pris for begge populasjonene. 16. mars gjennomførte Sykehusinnkjøp HF møte med Biogen hvor begge sakene over var tema. Samme dag deltok Sykehusinnkjøp HF i møte med den nasjonale faggruppen hvor både kriterier for bruk, samt ev. vilkår som kan inngå i en prisavtale for Spinraza® til voksne ble drøftet.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver

Saksnummer: 071-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	12.03.2021

ID2018_017_Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere**Hva saken omhandler i korte trekk**

Innspill fra leverandør, AbbVie AS til beslutning tatt av Beslutningsforum for nye metoder den 26.08.2019:

1. Venetoklax (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab kan innføres til behandling av voksne pasienter med kronisk lymfatisk leukemi som tidligere har mottatt minst én behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmer.
2. Det forutsetter at prisen er lik eller lavere enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.

Leverandør har innspill til begrensningen i beslutningen (se vedlegg).

Tilleggsinformasjon

Leverandør har sendt inn et nytt forslag:

ID2019_096_Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling (også der tidligere behandling har vært behandling med signalveishemmere).

Denne metodevurderingen er ikke påbegynt da Legemiddelverket venter på dokumentasjonspakke.

I tillegg pågår en annen metodevurdering:

ID2019_100_Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med obinituzumab til behandling av voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Innspill fra firma - Til drøfting

NYE METODER

1. ID2019_100_Kombinasjon med obinituzumab til behandling voksne pasienter med tidligere ubehandlet kronisk lymfatisk leukemi (KLL).
Når denne metodevurderingsrapporten er ferdigstilt og sendes til beslutning er det ønskelig at Beslutningsforum for nye metoder ser på beslutningen til ID2018_017 i samme møte.
Dersom det blir ja til innføring for ID2019_100 er det ingen grunn til å ikke oppheve begrensningen i ID2018_017.
2. Dersom begrensningen oppheves i ID2018_017 faller oppdraget ID2019_096 bort – i motsatt tilfelle beholdes oppdraget for ID2019_096.

Vedlegg:

- Innspillsskjema fra AbbVie AS

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*:	ID2018_017
Metodens tittel:	Venetoklaks (Venclyxto) i kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Fredrik Holmboe
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	AbbVie AS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Fredrik.holmboe@abbvie.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Opphevet begrensning fra ID2018_017 ved en forenklet vurdering i sammenheng med ID2019_100, faglig likeverdighet og anbud (ref. ID2019_096) Metoden ble evaluert i ID2018_017, men resulterte i en begrensning. Denne er foreslått evaluert i ID2019_096. Nå evalueres metoden i førstelinje (ID2019_100), og metoden er anbudsutsatt. Beslutning i ID2019_100 vil etter AbbVie sitt syn medføre at det ikke lenger er nødvendig med en metodevurdering i ID2018_017/ID2019_096. Se nærmere begrunnelse i punkt 10 under.

AbbVie foreslår derfor at samtidig med beslutning i ID2019_100 så fjernes begrensningen i ID2018_017.

Det er bestilt en metodevurdering (ID2019_096), og dersom man på tross av våre innspill her og vurderingene i ID2019_100 ikke velger denne tilnærmingen, ønsker vi at ID2019_096 opprettholdes slik at vi snarest mulig etter beslutning i ID2019_100 kan levere inn dokumentasjon for denne bestillingen.

Metoden er faglig likestilt med BTKi i ID2018_017 og i anbudet. Når venetoklaks innføres i førstelinje til del(17p)/TP53 (ID2019_100) er sekvensen Ven → Ibrutinib fullstendig innført. Ettersom produktene er anbudsutsatt og ansett som faglig likeverdige av spesialistgruppen innebærer det at ibrutinib → Ven er den alternative sekvensen i anbudet. Anbudet sørger for at rimeligste sekvens foretrekkes.

Når begge sekvensene er likestilt og skal konkurrere i anbud bør de nødvendigvis også være likeverdige innført. Det innebærer å fjerne begrensningen fra ID2018_017, se nærmere begrunnelse i punkt 10 under.

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 å 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: Den ble innført i ID2018_017: Kombinasjon med rituksimab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling, der tidligere behandling ikke har vært behandling med signalveishemmere
Fra hvilket tidspunkt har den vært i bruk: ID2018_07 besluttet 26/8-2019
Hvor er eventuelt metoden i bruk:

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

Beskriv kortfattet: Behandling av kronisk lymfatisk leukemi hos pasienter som har mottatt minst en tidligere behandling

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

Beskriv kortfattet: Ibrutinib, som er ansett som faglig likeverdig med venetoklaks av spesialistgruppen og anbudsutsatt.

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: Ettersom metoden allerede er ansett som faglig likeverdig og anbudsutsatt vil det være viktig for pasientene at ikke betingelser ved innføring i kombinasjon med anbudet medfører ulikt behandlingstilbud avhengig av anbudsresultat. Se punkt 10 under.

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: Metoden har MT

10. Andre kommentarer

Sakene ID2019_096 og ID2019_100 bør kunne besluttes samtidig. Dette skyldes at:

- Ibrutinib og venetoklaks er ansett som faglig likeverdige
- Begge er derfor inkludert i anbudet
- Dette innebærer at man bør kunne legge til grunn at de behandles likt i beslutningene dvs. at sekvensene må likestilles

- Endringen fra ID2018_017 er at når førstelinje venetoklaks nå innføres i del(17p)/TP53 er sekvensen Ven – Ibrutinib fullstendig innført
- Sekvensen Ibrutinib – Ven er ikke innført pga. begrensningen
- Sekvensen Ibrutinib – Ven kunne vært sammenlignet med Ven – Ibrutinib i en metodevurdering, men er unødvendig fordi
 - Sammenligning med ibrutinib ble gjort allerede i ID2018_017
 - Anføringen fra ID2018_017 om at ibrutinib var feil komparator i subgruppen del(17p)/TP53 ettersom ibrutinib var førstelinjebehandling vil ikke lenger være gjeldende
 - De to legemidlene er i anbud slik at den rimeligste sekvensen uansett vil være foretrukket
 - Legemidlene er vurdert som faglig likeverdige og må behandles likt, men begrensningen gjelder kun venetoklaks. Etter vårt syn er ikke dette i henhold til kravene for å kalle to legemidler faglig likeverdige

- I andre tilfeller når legemidler er ansett som faglig likeverdige er man pragmatiske i innføringen når de skal inngå i anbud
- At de to legemidlene i seg selv anses som likeverdige er rimelig
- Å anbudsette dem basert på faglig likeverdighet, men samtidig opprettholde begrensningen fra ID2018_017, innebærer at behandlingen man faktisk tilbyr pasienten IKKE er faglig likeverdig ettersom de vil få et ulikt tilbud avhengig av anbudsvinner, enten:
 - Sekvensen Ven – Ibrutinib
 - Kun Ibrutinib

- Det er ikke likegyldig om pasienten får tilbud om den ene eller andre sekvensen i de to alternativene, for det er avgjørende for pasienten å kunne få tilbud om behandling også etter ibrutinib når sykdommen progredierer

- En vurdering av faglig likeverdighet og anbudsetting betinger etter vårt syn et faglig likeverdig tilbud til pasient uavhengig av anbudsvinner, dvs. enten:
 - Ven – Ibrutinib
 - Ibrutinib – Ven

- Venetoklaks er i vurderingene vist å være et rimeligere alternativ sammenlignet med ibrutinib både i første- og andrelinje
- Begrensningen bør som følge av dette enkelt kunne fjernes samtidig med beslutningen i ID2019_100

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).

Beskriv kortfattet: AbbVie eier og markedsfører behandlingen som skal vurderes.

Saksnummer: 072-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	12.03.2021

ID2019_128_Krizanlizumab (Adakveo) til forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom $\geq$ 16 år**Hva saken handler om i korte trekk**

ID2019_128_Krizanlizumab (Adakveo) til forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom $\geq$ 16 år ble behandlet i Bestillerforum RHF 27.01.2020.

Beslutningen ble:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for krizanlizumab som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom $\geq$ 16 år.

Leverandør (Novartis) har den 01.03.2021 sendt inn forespørsel om endring av metodevurderingsløp. Novartis ønsker å sikre rask tilgang for de få pasientene som vil være aktuelle for behandling i Norge. De foreslår derfor å endre bestillingen til en forenklet vurdering på nåværende tidspunkt, med en forpliktelse om å sende inn en helseøkonomisk analyse når ytterligere datagrunnlag foreligger.

Vedlegg:

- Notat fra Novartis vedrørende bestilling ID2019_128: Forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom $\geq$ 16 år

Innspill fra Novartis:

Vedrørende bestilling ID2019_128: Forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år

Adakveo (krizanlizumab) er et nytt legemiddel til behandling av sigdcellesykdom (SCD) som ble godkjent av EMA den 28. oktober 2020 og av Legemiddelverket 5. november 2020. Godkjenningen er en såkalt «conditional approval», og den betingede markedsføringstillatelsen er basert på data fra fase II studien SUSTAINⁱ. Godkjent indikasjon er følgende: *Adakveo er indisert til forebygging av tilbakevendende vaso-okklusive kriser (VOC) hos pasienter med sigdcellesykdom i alderen 16 år og oppover. Det kan gis som tilleggsbehandling til hydroksyurea/hydroksykarbamid (HU/HC) eller som monoterapi til pasienter der HU/HC er uegnet eller utilstrekkelig.*ⁱⁱ

Det foreligger en bestilling på hurtig metodevurdering for Adakveo til bruk som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år (ID 2019_128). Novartis ønsker å sikre rask tilgang for de få pasientene som vil være aktuelle for behandling i Norge. Vi foreslår derfor å endre bestillingen til en forenklet vurdering på nåværende tidspunkt, med en forpliktelse om å sende inn en helseøkonomisk analyse når ytterligere datagrunnlag foreligger. Vi vil nedenfor beskrive situasjonen, samt bakgrunnen for vår forespørsel.

Sigdcellesykdom

SCD er en svært alvorlig sykdom som omfatter flere arvelige lidelser der fellesnevneren er en feil i de røde blodlegemene, som hemmer blodets evne til å ta opp og frakte oksygen rundt om i kroppen. Blodcellene endrer form (til sigdform) og kan blokkere blodårer og redusere oksygentilførsel, noe som gir opphav til såkalte vaso-okklusive kriser (VOCs) hos pasienteneⁱⁱⁱ. VOCs, også kalt smertekriser, er forbundet med store smerter og kan føre til flere komplikasjoner, samt blodmangel (anemi). Konsekvenser av hver enkelt VOC varierer, men kan over tid resultere i alvorlige komplikasjoner, som akutt brystsyndrom (ACS) og ulike former for organskader^{iv}. Frekvente VOCs som krever behandling er en markør for tidlig død, og i noen tilfeller kan også en enkelt VOC resultere i plutselig død^v. Pasienter som opplever VOCs har, ikke overraskende, en betydelig reduksjon i helserelatert livskvalitet (HRQoL) som et resultat av smerte, tretthet og psykologisk stress forbundet med disse hendelsene^{vi}.

I følge norske klinikere vi har vært i kontakt med behandles milde og kroniske VOCs med smertestillende hjemme, mens de mer alvorlige tilfellene krever sykehusinnleggelse. Forebyggende behandling er per i dag hydroxyurea for de pasientene som tolererer og har effekt av dette. Noen pasienter får også profylaktisk erythrocytaferese (utskiftning av røde blodceller) hver 6. uke. For de pasientene som ikke har tilfredsstillende effekt eller ikke kan bruke hydroxyurea er det ifølge klinikere et stort udekket medisinsk behov.

Pasientpopulasjon

På verdensbasis er SCD den hyppigste forekommende arvelige blodsykdommen og Verdens Helseorganisasjon (WHO) anslår at omtrent 5 % av verdens populasjon er bærere av tilstanden (det vil si, har arvet genfeilen fra bare en av foreldrene)^{vii}. Bærere blir ikke selv syke men kan få barn med sykdommen. Personer som arver genfeilen fra begge foreldre får SCD og blir syke. SCD er mest utbredt i afrikanske land, samt i Midt-Østen, Hellas, Italia, med flere^{viii}. Økende migrasjon har ført til en økning i antall fødsler berørt av SCD også utenfor disse landene^{ix}.

I Norge og Nord-Europa er utbredelsen av SCD svært lav, men noe økende grunnet innvandring fra land med høyere forekomst. Det finnes ingen nyere publiserte data på dagens prevalens i Norge. Etter å ha snakket med klinikere ved Rikshospitalet og Ahus vet vi at de til sammen behandler eller følger opp i overkant av 30 pasienter over 16 år med SCD. Basert på dette anslår vi at det per i dag er rundt 35-40 pasienter i Norge som følges opp for behandling av SCD, og at dette tallet er noe økende. Mange av pasientene er velkontrollerte eller har få VOCs, men som nevnt er det et stort udekket medisinsk behov for de pasientene som ikke har tilfredsstillende effekt av eller ikke kan bruke hydroxyurea. Novartis estimerer at i underkant av 10 pasienter (2-7) vil kunne være aktuelle for behandling med Adakveo de nærmeste årene.

Alvorlighet

SCD er en veldig alvorlig diagnose og som beskrevet ovenfor påvirker diagnosen i stor grad pasientenes livskvalitet og levetid. Pasientene blir født med sykdommen og symptomene vil bli mer fremtredende utover i livet, ofte i tenårene. Dette er dermed en ung pasientgruppe. Gjennomsnittsalderen for pasienter som behandles for VOCs er vist å være mellom 25 og 30 år. I SUSTAIN studien ble 198 pasienter som hadde hatt fra 2 til 10 SCD-relaterte smertekriser siste året inkludert, og gjennomsnittsalderen var 30 år (median 28 år)^x. Novartis utførte i 2020 en registerstudie som inkluderte 776 svenske pasienter med enhver type SCD i perioden 2006-2018 (både med og uten VOCs). Registerstudien viste at det i 2018 var totalt 260 registrerte SCD pasienter *med VOCs* (som har opplevd VOCs minst en gang i løpet av livet). I gruppen med VOCs var gjennomsnittsalderen 25,7 år^{xi}. Videre er gjennomsnittsalderen for død vist å være 69 år for SCD pasienter med VOCs, noe som tilsvarer en 10 til 15 års reduksjon i forventet levealder sammenlignet med den generelle befolkningen^{xii}. Når man tar hensyn til alderen, tapt livskvalitet og tapte leveår vil absolutt prognosetap (APT) for pasientgruppen ligge i området 30-38 QALYs.

Adakveo (krizanolizumab) til behandling av SCD

Adakveo (krizanolizumab) er et selektivt humanisert monoklonalt IgG2-kappa-antistoff (mAb) som binder seg til P-selektin med høy affinitet. Ved å binde P-selektin bidrar krizanolizumab til å opprettholde normal blodstrøm og hemme prosessen som fører til vaso-okklusjon og smertekriserⁱⁱ. Målet med behandlingen er å redusere vaso-okklusjon og komplikasjoner som følge av dette.

Dataene som ligger til grunn for den betingede markedsføringstillatelsen er fase II studien SUSTAIN. **SUSTAIN** er en dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert fase II studie som undersøkte effekt og sikkerhet av krizanolizumab ved behandling av pasienter i alderen 16 til 65 år (n=198) med SCD for å forhindre VOCs. Det primære endepunktet i SUSTAIN var median forskjell i antall årlige VOCs mellom pasienter behandlet med krizanolizumab og placebo. Studieresultatene viser at krizanolizumab reduserte frekvensen av VOCs signifikant, både for pasienter som samtidig ble behandlet med hydroxyurea og de som ikke ble det. Median antall VOCs per år var 1,63 med høydose krizanolizumab versus 2,98 for placeboarmen, noe som tilsvarer en 45,3 % lavere rate for intervensjonsarmen (p=0,01). Median tid til første VOC var signifikant lengre for pasienter behandlet med høydose krizanolizumab sammenlignet med placebo (4,07 vs. 1,38 måneder, p=0,001), det samme gjaldt median tid til andre VOC (10,32 vs. 5,09 måneder). Videre var median antall ukompliserte kriser per år 1,08 i høydose krizanolizumab armen versus 2,91 i placebo armen (indikerer 62,9 % reduksjon i krizanolizumab armen). SUSTAIN viste også at krizanolizumab (5.0 mg/kg) er effektivt og godt tolerert for pasienter med SCD (pasienter som hadde hatt 2 til 10 smertekriser i løpet av de 12 foregående måneder før studieinkludering) Error! Bookmark not defined.

Det er planlagt og igangsatt flere studier for å undersøke effekten av krizanolizumab ved behandling av SCD ytterligere. Det gjøres også studier med pediatriske pasienter. På bakgrunn av det planlagte

studieprogrammet forventes ordinær markedsføringstillatelse for Adakveo rundt 2025. Informasjon om studiene finnes på ClinicalTrials.gov og er kort oppsummert her:

- **STAND** studien (NCT03814746): randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert, multisenter, fase III studie for å undersøke effekt og sikkerhet av 5 mg/kg og 7.5 mg/kg krizanlizumab (med eller uten hydroxyurea) hos pasienter over 12 år med gjentakende VOCs. Studien vil også undersøke ressursbruk ved SCD og effekten på nyreskade i forbindelse med SCD. Rekrutteringen til STAND begynte i mars 2019 og pasientene vil følges i opptil 5 år fra behandlingsstart.
- **SOLACE** studien (NCT03264989): open label, multisenter, fase II studie for å undersøke farmakokinetikk og farmakodynamikk, samt effekt og sikkerhet av krizanlizumab 5 mg/kg eller 7.5mg/kg hos SCD pasienter med VOCs i alderen 16 til 70 år. Studien forventes å være ferdig februar 2021.
- **SOLACE-kids** studien (NCT03474965): open-label, multisenter, fase II studie for å bekrefte og optimalisere dose og evaluere sikkerhet ved behandling av SCD pasienter i alderen fra 6 måneder til 18 år med gjentakende VOCs (med eller uten hydroxyurea). Rekruttering til denne studien startet oktober 2018 og forventes å være ferdig juni 2021, med 2 årsoppfølging av pasientene.
- Studieprogrammet for krizanlizumab inkluderer også studier for å undersøke hvordan hemming av p-selektin påvirker SCD-relaterte komplikasjoner og organskade (**STEADFAST** studien (NCT04053764) og **SPARTAN** studien (NCT03938454)).

Metodevurdering og prosess

Som nevnt innledningsvis foreligger det en bestilling på hurtig metodevurdering for Adakveo (krizanlizumab) til bruk som forebyggende behandling av vaso-okklusive kriser hos pasienter med sigdcellesykdom ≥ 16 år (ID 2019_128). Markedsføringstillatelsen til Adakveo er såkalt betinget, og er basert på fase II studien SUSTAIN. Dette betyr at det på nåværende tidspunkt kun foreligger begrensede data, og vi har dermed ikke tilstrekkelig datagrunnlag til å kunne sende inn en robust vurdering av kostnadseffektivitet nå. De foreløpige studieresultatene er positive, og behandling med krizanlizumab er vist å redusere årlige VOCs signifikant (45,3 % reduksjon i årlige smertekriser sammenlignet med placebo). I tillegg ble det observert at median tid til første og andre smertekrise var to til tre ganger så lang hos pasientene i intervensjonsarmen. Disse effektene var også signifikanteⁱ. Tidligere publiserte studier har vist at pasienter med høyere antall årlige VOCs også har en økt risiko for død, noe som demonstrerer at reduksjon i antall VOCs er et viktig og relevant behandlingsmål for pasienter med SCD^{xiii, xiv}. Redusert antall VOCs forventes også å påvirke livskvaliteten til pasientene.

Adakveo (krizanlizumab) er en behandling til svært få pasienter i Norge og til en pasientgruppe med et usedvanlig høyt absolutt prognosetap. Basert på tilgjengelig informasjon har Novartis har estimert at 2 til 7 pasienter kan være aktuelle for behandling med Adakveo i løpet av de nærmeste fem år. Budsjettkonsekvensene av å ta i bruk behandlingen vil dermed være begrensede. Novartis estimerer en årlig budsjettkonsekvens i området 1,5 til 5 millioner kroner (år 1 til 5) ved bruk av forventet maksimal AUP. Vi ønsker imidlertid å gå i dialog med LIS om pris og vil tilby en betydelig rabattert konfidensiell pris, med ønske om å allerede nå gjøre behandlingen tilgjengelig for de få pasientene som er aktuelle i Norge.

Basert på informasjonen ovenfor håper vi Bestillerforum vil vurdere å endre bestillingen til en forenklet metodevurdering. Novartis foreslår å sende inn en medisinsk oppsummering av sykdommen og foreløpig datagrunnlag, samt en oversikt over kostnader og estimerte budsjettkonsekvenser ved å ta

behandlingen i bruk i Norge. Videre foreslår vi at Novartis på et senere tidspunkt, det vil si når resultatene fra fase III studien STAND (NCT03814746) foreligger og det utstedes en ordinær markedsføringstillatelse, sender inn en full helseøkonomisk modell med en kost-nytte analyse. Ordinær markedsføringstillatelse for Adakveo forventes rundt 2025.

Vi ber dere ta kontakt dersom dere har spørsmål eller ønsker ytterligere informasjon for å kunne vurdere vår forespørsel.

Referanser:

ⁱ Ataga, Kenneth & Kutlar, Abdullah & Kanter, Julie & Liles, Darla & Cancado, Rodolfo & Friedrisch, João & Guthrie, Troy & Knight-Madden, Jennifer & Alvarez, Ofelia & Gordeuk, Victor & Gualandro, Sandra & Colella, Marina & Smith, Wally & Rollins, Scott & Stocker, Jonathan & Rother, Russell. (2016). Crizanlizumab for the Prevention of Pain Crises in Sickle Cell Disease. *New England Journal of Medicine*. 376. 10.1056/NEJMoa1611770.

ⁱⁱ European Medicines Agency (EMA) (2020), Preparatomtale (SPC) Adakveo. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/adakveo-epar-product-information_no.pdf

ⁱⁱⁱ Rees DC, Williams TN, Gladwin MT (2010) Sickle-cell disease. *Lancet* 376 (9757): 2018-2031.

^{iv} Rees DC, Williams TN, Gladwin MT (2010) Sickle-cell disease. *Lancet* 376 (9757): 2018-2031.

^v Darbari, D. S. et al. (2013). Severe Painful Vaso-Occlusive Crises and Mortality in a Contemporary Adult Sickle Cell Anemia Cohort Study. *PLoS ONE*. Edited by T. M. Doherty. Public Library of Science, 8(11), p. e79923.

^{vi} Dampier, C. et al. (2011). Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): A report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium. *American Journal of Hematology*. NIH Public Access, pp. 203–205.

^{vii} WHO (2011) World Health Organization: Sickle-cell disease and other haemoglobin disorders (Fact Sheet N 308). Updated January 2011. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs308/en/>.

^{viii} Piel FB, Steinberg M, Rees DC (2017) Sickle Cell Disease. *N Engl J Med* 376 (16): 1561-1573.

^{ix} Modell B, Darlison M (2008) Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ* 86 (6): 480-487.

^x Novartis (2016) 'Data on File: Integrated Clinical and Statistical Report: A Phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-month study to assess safety and efficacy of SelG1 with or without hydroxyurea therapy in sickle cell'.

^{xi} Novartis (2020) 'Data on File. Non-Interventional Study Final Report CSEG101ASE01 Retrospective registry-based study on the epidemiology, patient characteristics, treatment patterns, clinical outcomes and burden of sickle cell disease in Sweden'.

^{xii} SSB (2020) Deaths. Available at: <https://www.ssb.no/en/dode> (Accessed: 9 February 2021).

^{xiii} Platt OS, Thorington BD, Brambilla DJ, Milner PF, Rosse WF et al. (1991) Pain in sickle cell disease. Rates and risk factors. *N Engl J Med* 325 (1): 11-16.

^{xiv} Maitra P, Caughey M, Robinson L, Desai PC, Jones S et al. (2017) Risk factors for mortality in adult patients with sickle cell disease: a meta-analysis of studies in North America and Europe. *Haematologica* 102 (4): 626-636.

Saksnummer: 073-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	15.03.2021

ID2021_001_Sammensatt vevstransplantasjon til bruk når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes**Hva saken omhandler i korte trekk**

Forslaget ID2021_001_Sammensatt vevstransplantasjon til bruk når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes var oppe i Bestillerforum RHF 18.01.2021 (Sak 009-21) med følgende beslutning: Bestillerforum RHF ber Sekretariatet for nye metoder utarbeide et notat hvor bruken av metoden kartlegges nærmere ved å innhente informasjon fra relevante kliniske miljø. Saken tas så opp igjen i Bestillerforum RHF.

Diskusjon i Bestillerforum RHF: Det er stort spenn i type operasjon avhengig av hvilken pasientpopulasjon det gjelder og en vurdering må spesielt ta hensyn til organisatoriske, etiske og juridiske aspekter. Folkehelseinstituttet har ikke funnet mye dokumentasjon, og pasientgrunnlaget på enkeltområdene er svært begrenset.

Dette er en problemstilling som bør drøftes på nasjonalt nivå. En fullstendig metodevurdering vil imidlertid være ressurskrevende og dersom oppdraget ikke avgrenses hensiktsmessig, er det usikkert om arbeidet vil stå i forhold til hva vurderingen kan brukes til. Bestillerforum RHF ser behov for ytterligere informasjon før det eventuelt blir gitt et oppdrag om nasjonal metodevurdering. Forumet ber om at det innhentes informasjon fra relevante kliniske miljøer, i tillegg til å kontakte nordiske kolleger for å se om en metodevurdering kan løses i form av nordisk samarbeid.

Sekretariatet for Nye metoder har innhentet ytterligere informasjon fra forslagsstiller ved OUS og fra Helse Vest / Haukeland universitetssykehus som hadde innspill til forslaget når det ble behandlet i Bestillerforum RHF i januar.

Vedlegg:

- Vedlegg 1. Forslagsskjema fra OUS behandlet i Bestillerforum RHF 18. januar 2021
- Vedlegg 2. Notat fra Magne Røkkum, OUS som også er forslagsstiller
- Vedlegg 3. Notat med erfaringer fra Helse Vest / Haukeland Universitetssykehus

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.

3. 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.

Vedrørende: Forslag: ID2021_001_Sammensatt vevstransplantasjon til bruk når replantasjon ikke er mulig eller mislykkes

- ☐ Hva vet du om metoden brukt i Norge i dag?

Metoden har ikke vært i bruk i Norge. Fra 1983 har vi drevet med **replantasjon** – påsynging av ulike avkappede legemsdeler. Vi har hatt Nasjonal behandlingstjeneste for denne funksjonen fra 1994. Fra 1983 har vi også gjennomført **autotransplantasjon** av ulike legemsdeler. Det har hyppigst vært frie, vaskulariserte graft for rekonstruksjon av defekter i hud, ben og muskel etter traume, infeksjon eller tumor. Hyppigst har det vært transplantert til distale deler av ekstremitetene eller til hode/hals-området inkludert kjevedefekter. De senere har også plastikkirurger hatt adskillig aktivitet innen flytting av frie bløtdelslapper, i hvert fall i Oslo og Bergen. I tillegg har vi fra 1983 gjennomført autotransplantasjoner av tær til hånd for å rekonstruere grep.

- ☐ Er det samarbeidspunkter i Norge i dag om metoden?

I utgangspunktet har vår avdeling all kirurgisk ekspertise som trengs for å gjennomføre den nye behandlingen. Vi har et kompetent og velfungerende replantasjons-vaktag og den største replantasjonsenheten i Nord-Europa. Kirurgien vil være mye av den samme som den vi nå bedriver. Vi trenger imidlertid samarbeid innen indremedisin, intensivmedisin, transplantasjonsimmunologi og anesthesiologi. Disse spesialitetene er meget godt representert på Rikshospitalet i dag siden sykehuset er et nasjonalt senter for transplantasjonskirurgi. Slik sett er Rikshospitalet særdeles velegnet for å ta i bruk den nye metoden.

- ☐ Hva vet du om metoden **brukt** i Norden i dag?

For få dager siden fikk jeg i Dagsrevyen se at man ved Sahlgrenska sykehus i Gøteborg hadde gjennomført en bilateral håndtransplantasjon. Jeg har ingen indikasjoner på at andre nordiske sykehus har tatt i bruk metoden.

- ☐ Er det samarbeidspunkter i Norden i dag om metoden?

Vi har kun diskutert løselig og uformelt med andre nordiske kolleger. Det er ikke etablert noe samarbeidsforum.

- ☐ [Hvilken utvikling ser dere for dere for det nordiske samarbeidet?](#) Finnes det spesielt robuste fagmiljøer i Norden som kan være en tett samarbeidspart, både mht bruk av metoden og monitorering/forskning på metoden?

Det naturlige ville være å samarbeide med de miljøene som driver med replantasjon. I Danmark er det Odense, i Finland Tampere og Helsinki, mens i Sverige er dette

regionalisert. Der ville det selvsagt kunne bli aktuelt å samarbeide med Gøteborg, hvor de allerede har operert en pasient, men sikkert også andre som Stockholm og Malmø.

- ☐ Kan du si litt om samarbeid mellom spesialiteter rundt disse pasientgruppene?

Som nevnt tidligere: indremedisin, intensivmedisin, transplantasjonsimmunologi og anesthesiologi. Dessuten sykepleietjenesten og fysioterpeuten/ergoterapeuter – det trengs langvarig og omfattende etterbehandling og opptrening for å få god funksjon i transplanterte legemsdeler. Jeg ser også for meg behov for samarbeid med dermatologer.

- ☐ Hvordan skjer samvalg (med pasienten) rundt bruk av metoden? Hva er avgjørende ved samvalg ved bruk av metoden?

Når det gjelder håndtransplantasjon, så må det en omfattende prosess til for at pasientene skal få et nøkternt grunnlag for samvalg. Pasientene må ha gjennomført en grundig utprøving av proteser, og man må ha diskutert mulige alternative rekonstruksjoner inkludert autotransplantasjon. Gjennom flere konsultasjoner klargjør vi hvorvidt pasienten har en realistisk oppfatning av gevinstmulighetene ved behandlingen. Samtidig må vi også gjøre det klart for dem hvilke bivirkninger og komplikasjoner som kan forventes. De må jo stå på livslang immunosuppressiv behandling. Storparten får episoder med avstøtning. Hos en del pasienter må transplantatet fjernes, men hos de fleste vil da situasjonen bli som i utgangspunktet. Så må de vurderes av de øvrige spesialitetene. Først når alle forhold er grundig gjennomgått, vi har funnet at risiko og gevinstmuligheter er forsvarlige, og pasienten har etablert realistiske oppfatninger av situasjonen, vil det kunne åpnes for et reelt samvalg.

- ☐ Hvor mange pasienter kan dette gjelde pr år i OUS, i Norge?

Sjelden. Jeg anslo en gang at det kunne være aktuelt med en pasient hvert fjerde år. Det kan kanskje øke noe etter hvert som man får mer erfaring med metoden og indikasjonene utvides.

- ☐ Er det opplagte juridiske og etiske problemstillinger relatert til metoden?

Ja, men jeg regner med at dette ikke er prinsipielt annerledes enn ved tradisjonelle organtransplantasjoner, og disse er jo grundig drøftet.

- ☐ Hva tenker du rundt økonomi (utgifter/inntekter for OUS) relatert til metoden? Og evt et par kommentarer vedr samfunnsøkonomi.

Jeg regner med at dette kan bli en del av Rikshospitalets transplantasjonsvirksomhet, og at donorer fremskaffes på den måten. Selve kirurgien kan sammenlignes med to replantasjoner. Det postoperative forløpet antas å bli som ved en ordinær replantasjon. DRG-finansieringen kan vel bli lik en håndreplantasjon. Det blir altså anslagsvis kostnader svarende til 2-3 replantasjoner, og det vil vanligvis gå år mellom hvert inngrep. Avdelingen har i dag 50-70 replantasjoner årlig, slik at

ekstrautgiftene blir adskillig mindre enn de naturlige variasjonene i replantasjonsvirksomheten.

☐ Hva tenker du om kunnskapsgrunnlaget? Se resultatet av litteratursøket fra FHI som jeg ettersender i dag eller i morgen.

Kunnskapsgrunnlaget er spinkelt, men det er troverdige rapporter om svært gode resultater. Samtidig er det også rapportert alvorlige feilslag. Man må anta at flere har hatt uheldige resultater, siden slike ofte ikke blir publisert. Rapporten fra Gøteborg (Nachemson et al. 2016) er grundig og nøktern, og gir et godt grunnlag. Mange andre publikasjoner er av varierende kvalitet

☐ Var kunnskapsgrunnlaget som antatt?

Ja. Vi har fulgt nøye med på denne aktiviteten siden den ble etablert, og har deltatt på en rekke kongresser og møter om temaet. Vi har også skrevet artikler om temaet.

☐ Hva er kunnskapshull relatert til metoden? Hvordan kunne kunnskapshullet dekkes via forskning fra en innføring av metoden? Kunne man samarbeide om forskning med de andre fagmiljøene i Norge og Norden for raskere å dekke kunnskapshullene?

Det er ganske gode holdepunkter for at man kan oppnå gode funksjonelle resultater med metoden, men det er også dokumentert betydelig risiko for komplikasjoner, som kan være alvorlige. Resultatene bør dokumenteres ved internasjonalt samarbeid. Nordisk samarbeid er bra, men vi har alt for få pasienter til at det kan komme noe særlig nytte ut av det. Det fins et internasjonalt register hvor vi bør delta.

☐ Hva tenker dere i fagmiljøet rundt risiko knyttet til metoden?

Vi har alltid ment at unilateral amputasjon ikke gir grunnlag for håndtransplantasjon, i motsetning til mange internasjonale sentre. Pasienter med bilateralt amputerte hender har en svært redusert livskvalitet, og det er i disse tilfeller vi mener at det kan være grunnlag for håndtransplantasjon. Studier har jo vist at slike pasienter kan få svært forbedret livskvalitet, og en stor del kan til og med gjenoppta arbeid. I utvalgte tilfeller mener vi derfor at håndtransplantasjon kan være et aktuelt alternativ.

☐ Hva ser du for deg er trappetrinn i en plan for innføring av metoden etter en metodevurdering? I OUS, nasjonalt og i nordisk samarbeid?

Jeg tenker at denne metoden best kan innføres ved OUS/Rikshospitalet, hvor vi både har nasjonal behandlingstjeneste innen replantasjon og transplantasjon. Vi ønsker å høste erfaringer fra Sahlgrenska sykehus i Gøteborg hvor de allerede har utført en transplantasjon, og med andre nordiske og utenlandske sentre med tilsvarende kompetanse.

Erfaringar frå Helse Vest / Haukeland

Plastikkirurgisk fagmiljø ved Haukeland universitetssjukehus gjer mykje avansert rekonstruktiv 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 andletstransplantasjon (2016 og 2018). Plastikkirurg frå Haukeland deltok under den seinaste andletstransplantasjonen i Helsinki i mars 2018, og vi har følgd nøye med på dei organisatoriske utfordringane i oppbygginga av eit slikt tilbod.

Vårt hovudpoeng er at vi meiner det ikkje er riktig å kategorisere all samansett allogene vevstransplantasjon under ei felles fane. Denne typen vevstransplantasjon er særleg spesialisert og dei ulike, moglege transplantasjonsinngrepa bryt inn i mange fagfelt. Når handkirurgisk fagmiljø i ved OUS har kome med dette innspelet, er det naturleg nok med utgangspunkt i handtransplantasjonar. Eit nasjonalt tilbod om handtransplantasjon er nok dette fagmiljøet den rette eigar av. Vi reagerer på at handkirurgisk fagmiljø også vil ta inn andre typar vevstransplantasjon som står fjernt frå det handkirurgiske faget, og samle desse i eit breitt tilbod for all samansett vevstransplantasjon. Vi meiner det er andre fagmiljø det er meir nærliggande å legge delar av dette tilbodet til. Når det gjeld andletstransplantasjon, som er ei enno meir samansett og kompleks oppgåve enn transplantasjon av hender, vil det vere naturleg at eit plastikkirurgisk fagmiljø er det drivande fagmiljøet. I dei fleste sentra der ein har lukkast med å gjennomføre andletstransplantasjonar har plastikkirurgiske fagmiljø vore sentrale i samarbeid med ØNH- og kjevekirurgar, og transplantasjonsmedisinske fagmiljø. I det resterande vil difor kommentarane dreie seg om andletstransplantasjon, som vi meiner må leggjast til rette for gjennom samarbeid mellom andre fagmiljø enn handkirurgi.

Meir informasjon om det nordiske miljøet

Samarbeidet mellom dei nordiske brannskadesentra er godt og beredskapssamarbeidet er styrka dei seinare åra gjennom ein felles nordisk beredskapsplan for massebrannskadesituasjonar. Dette samarbeidet har gjeve rom for dette samarbeid også på andre områder. Helsinki er det einaste senteret i Norden som har lukkast i å opprette eit tilbod for andletstransplantasjon. Ved plastikkirurgisk avdeling i Helsinki er det om lag 40 tilsette legar og av desse er om lag 18 kompetente mikrokirurgar. Dei etablerte mikrokirurgisk tilbod ved plastikkirurgisk avdeling allereie på seint syttital. Den breie mikrokirurgiske erfaringa ved plastikkirurgisk avdeling i Helsinki og det veletablerte samarbeidet for rekonstruktiv hovud-hals-kirurgi mellom ØNH, maxillofacialkirurgi og plastikkirurgi er avgjerande for at dei har greidd å organisere eit tilbod om andletstransplantasjon. Dr. Patrik Lassus starta arbeidet med å etablere tilbodet i 2007, og nesten 10 år seinare vart fyrste operasjon gjennomført i 2016. Det har vore ei stor utfordring å etablere tilbodet, både gjennom lovgjeving og fagleg organisering. Vårt samarbeid med fagmiljøet i Helsinki har resultert i at vi har fått delta ved andletstransplantasjonen i 2018. Denne deltakinga synte også at eit nordisk samarbeid innan dette fagområdet kan vere mogleg. Vår kirurg vart varsla per telefon kl 02.30 og var til stades ved oppstart kirurgi på mottakande pasient kl. 10.00 (kl 09.00 norsk tid) same morgon. Reisa vart gjennomført med rutegående fly. Ved å involvere luftambulansetenesa i eit nordisk samarbeid, vil det vere uproblematisk å organisere team samansett av fagmiljø i fleire nordiske land. Sjølv om dette ikkje er behov for slikt nordisk samarbeid ved organtransplantasjonar forøvring, og truleg heller ikkje ved handtransplantasjonar, er andletstransplantasjonar så kompliserte at det reint personellmessig vil vere krevjande å stille med nok kompetente fagpersonar i Noreg åleine. Ved å samarbeide i Norden, vil truleg andletstransplantasjon vere mogleg å tilby i fleire av landa og ein kan byggje på dei unike erfaringane til teamet i Helsinki.

Viktige dilemma når det gjeld organisering og etiske sider

Dei etiske problemstillingane er mange når det gjeld andletstransplantasjonar:

Medan annan organtransplantasjon er å rekne for livreddande eller livsforlengande behandling, er kompleks samansett vevstransplantasjon av hender, andlet, penis og bukvegg funksjonsforbedrande kirurgi der målsettinga er betydeleg betra livskvalitet for pasienten. Dei etiske dilemma er såleis mange og understrekar behovet av god utgreiing og seleksjon for slike prosedyrar.

Spesielle etiske problemstillingar ved andletstransplantasjon

- Det å skulle hauste eit andlet frå ein donor er spesielt, både for pårørande til donor, og for mottakande pasient som skal leve med ein annan person sitt andlet som sitt eige. Denne problemstillinga er til ein viss grad også gjeldande for handtransplantasjonar. Herunder avveginga mellom estetiske og funksjonelle omsyn og potensialet for sosiale reaksjonar frå omverda.
- Behov for donormaske – når ein fjernar andletet frå donor vil det ha openbare konsekvensar for liksyning og organisering av gravferd for pårørande. I Finland er dette teke hand om gjennom at ein lagar 3D-rekonstruksjon av donor sitt andlet basert på CT før organuthenting, og i løpet av 24t vert det 3D-printa ei «gravferdsmaske» til donor.
- Manglande dokumentasjon for prosedyren ettersom eit avgrensa antal prosedyrar er gjennomført til no i verda
- Transplantasjonsimmunologi og livslang immunosuppresjon
 - Slik behandling medfører auka risiko for infeksjonar og malignitetar og må vegast oppimot det funksjonsforbedrande potensialet til prosedyren
- Risiko for avstøyting
 - Risiko for død ved akutte komplikasjonar som medfører at det transplanterte andletet ikkje overlever. Denne risikoen må vere velovervegd i oppimot vurdering av fordeler med gjennomført operasjon.
- Sikre pasientautonomi ved operasjonsindikasjon – det er komplekst å ta stilling til alle konsekvensar og moglege fordeler og ulemper ved inngrepet for ein potensiell mottakar av nytt andlet
- Kostnader – andletstransplantasjonar er berekna å koste kring 1-2 mill per gjennomført inngrep. I tillegg vil regelmessig trening av teamet og vedlikehald av kunnskap og logistikk krevje årlege budsjетtrammer.

Organisering og logistikk

Organisatorisk er det særskilt krevjande å gjennomføre andletstransplantasjonar. I Finland er dette eit eige program «The Helsinki Facial Vascularized Composite Allotransplantation (VCA) program», organisert under organtransplantasjon i finsk helselovgjeving. Programmet vart godkjend av finske helsemyndigheiter i 2012.

For å kunne gjennomføre andletstransplantasjon må følgjande logistikk og organisering etablerast

- Prosedyre for innhenting av samtykke
 - Innhenting av samtykke til å hauste andlet kan vere krevjande. Det er viktig at dette føremålet ikkje kjem i vegen for samtykke til annan organuthenting, slik at spørsmålet om å få ta andletet ikkje medfører at pårørande vegrar seg for å samtykke til øvrig organdonasjon.

- Organisering av organuthenting
 - Organiseringa under sjølve organuthentinga er eit anna viktig punkt. Uthenting av andletstransplantatet må utførast samstundes med annan organuthenting, men likevel på ein slik måte at det ikkje hindrar uttak av andre, meir prioriterte organ. Godt etablert samarbeid og avklart organisering i samråd med transplantasjonskirurgisk team er difor avgjerande for suksess.
 - På figuren under er den finske protokollen for uthenting av andlet i koordinasjon med øvrig organuthenting.

Organ Recovery and Transplant algorithm

Organ Recovery algorithm	Recipient patient timeline
Multiorgan recovery	
1. Tracheostomy	
2. Abdominal organ inspection	Recipient primary debridement
2. Simultaneous abdomen and upper face dissection	
3. Lower face alone (until osteotomies)	Recipient definitive debridement
4. Thoracic organ dissection	
5. Simultaneous perfusion	
6. Thoracic organ detachment	
7. Osteotomies and face detachment	
8. Abdominal organ detachment	Face restoration

- Mottakarpasienten vil på eit tidspunkt måtte reviderast forbi det punktet der ein kan «angre» revisjonen og trekke seg frå prosedyren (t.d. når det syner seg praktisk uråd å hente ut andlet frå donor). Går ein forbi dette punktet i revisjonen, vil pasienten vere i akutt behov for eit nytt andlet for å kunne overleve prosedyren. Denne delen av koordineringa mellom dei to teama er difor avgjerande.
- Kadavertrening
 - For å kunne gjennomføre ein koordinert andletstransplantasjon må ein vere trenar i å både hente ut andlet med og utan andletsskjellett, og å koordinere dette med revisjon av mottakar. Ein må difor trene på både CT-rekonstruksjonar, 3D-printing av sagemalar og parallell revisjon og uthenting av andlet ved praktisk prosedyretrening på kadaver.
 - For at teamet skal vere samkøyrd nok til å gjennomføre kirurgien utan unødig komplikasjonar og tidbruk, må ein også setje av tid til å øve saman regelmessig. Ein andletstransplantasjon innehar ein kombinasjon av mange komplekse kirurgiske element som ein til venleg berre utfører deler av i ein operasjon. Desse elementa må syast saman til ein heilskap.
- Psykiatrisk evaluering
 - Alle pasientar som skal verte kandidatar for å ta i mot eit nytt andlet må gjennom grundig psykiatrisk evaluering
- Nasjonal indikasjonsstilling for prosedyren bør utarbeidast
- Logistikk og tidsbruk
 - Ved operasjonen i Helsinki i mars 2018 der kirurgi frå Haukeland universitetssjukehus deltok var tidsskjema for den komplekse kirurgien slik: Hausting av donor (6t), revisjon av mottakar (12t), rekonstruksjon (14t). Donorteamet har behov for 3 kirurgar, og mottakarteamet likeins. Det er tilsaman samanhengande avansert kirurgi i meir enn eit døgger. Mottakarteamet vil ofte måtte drive aktiv kirurgi i over 24 timar, og det er difor behov for

personell med kompetanse for både nerverekonstruksjon, mikrokirurgi og andletsskjelettrekonstruksjon til ei kvar tid under heile prosedyren. Det krev at ein har tilstrekkeleg kompetanse til å gjennomføre så avansert kirurgi i fleire skift, for å sikre tilstrekkeleg kviletid. I tillegg må fagmiljøet som skal gjennomføre dette inngrepet også vere i stand til å stille tilstrekkeleg kompetent mannskap i den augneblinken ein donor er tilgjengeleg. Det vere seg på tvers av feriar, konferansar, kurs og andre føremål som gjer personell utilgjengeleg. I Helsinki er totalt 20 personar trena til deltaking i teamet og av desse er 9 erfarne mikrokirurgar. Teamet i Helsinki har regelmessig kadavertrening på prosedyren og har utarbeida ei sjekklste med over hundre punkter for gjennomføringa operasjonen.

Oppsummering

All samansett vevstransplantasjon vil i overskødeleg framtid vere eksperimentell kirurgi, all den tid aktuelle pasientar er sær avgrrensa. Vi har ingen grunnlag for å uttale oss spesifikt om handtransplantasjonar, men når det gjeld andletstransplantasjon kan vi, basert på frekvensen på kirurgi i Finland med liknande folketal som Noreg, truleg anta at det vil vere aktuelt med ein andletstransplantasjon kvart 2. til 3. år. Det vil såleis aldri vere nok pasientar eller prosedyrar til å få mengdetrening i prosedyren eller til å utføre ein studie for kunnskapsinnhenting. Basert på publiserte erfaringar frå andre land, vil truleg organisering av og tilbod om eit slik eksperimentell behandling i Noreg ha store positive effektar for livskvalitet for eit fåtal pasientar. Vi vil difor på det sterkaste tilrå at slik behandling vert organisert, men meiner det bør verte inndelt i minimum tre underprosjekt – 1) handtransplantasjon (gjerne organisert av handkirurgisk miljø ved OUS), 2) andletstransplantasjon (organisert gjennom nasjonalt eller nordisk samarbeid mellom hovud-hals-rekonstruktive fagmiljø og transplantasjonskirurgisk fagmiljø ved OUS) og 3) bukveggstransplantasjon (gjerne organisert gjennom samarbeid mellom plastikkirgisk-, gastrokirurgisk og transplantasjonskirurgisk fagmiljø ved OUS). Andletstransplantasjon vert best organisert gjennom plastikkirurgisk fagleg koordinering av involverte spesialitetar og fagmiljø, slik vi ser det.

Saksnummer: 074-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Folkehelseinstituttet
Dato:	12.03.2021

Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter

Hva saken omhandler i korte trekk

Sykehusinnkjøp HF har i et notat (vedlagt saken) skrevet at de får melding fra flere helseforetak om utskrivninger av CGM-systemet FreeStyle Libre 2 til diabetes 2 pasienter. Dette er en klar endring fra tidligere der rammeavtalene på *insulinpumper og CGM* var forbeholdt diabetes type 1 pasientene.

Rammeavtalene på insulinpumper og CGM skiller ikke på diabetes type 1 eller diabetes type 2. Dermed kan behandlingsutstyr til begge gruppene kjøpes inn fra disse rammeavtalene, men verdien av avtalene og forventet uttak på avtalene er basert på diabetes 1 pasientene og behandling av disse.

Sykehusinnkjøp ber om at de regionale helseforetakene avklarer denne endringen i praksis vedrørende utskrivning av CGM til pasienter med diabetes type 2 fra dagens rammeavtaler på Insulinpumper og CGM.

Bakgrunn - Informasjon fra Folkehelseinstituttet

Tidigare metodevurdering (ID2016_044) var en hurtig metodevurdering av Freestyle Libre där firman (Abbott) levererade kostnadseffektivitetsestimater, utan sensitivitetsanalyser, baserade på en modell som FHI (då Kunnskapssenteret) inte gavs tillgång till och därmed inte kunde utvärdera närmare eller utföra egna sensitivitetsanalyser på. Firman beräknade budsjettkonsekvenser på diabetes typ 1 och på typ 1 och 2 samlat, men inte på enbart diabetes typ 2.

Beslutningen från 2018 gällde införing av CGM (Freestyle Libre) till barn (≤ 18 års ålder) med diabetes typ 1 och andra typer av diabetes. Formuleringen av «andra typer» kan anses vara något oprecis då andra typer kan t.ex. vara neonatal diabetes, MODY, diabetes vid cystisk fibros, diabetes insipidus, diabetes vid vissa ovanliga syndrom, steroidinducerad diabetes, LADA och typ 2. När det gäller diabetes typ 2 före 18 års ålder är det globalt ökande problem men det bör fortsatt vare förhållandevis ovanligt i Norge. LADA debuterar definitionsmässigt i vuxen ålder. De andra typerna skulle kunna omfattas av införandet men torde inte stå för några större volymer.

NYE METODER

Det som beskrivs i det vedlagda notatet om att CGM ges till patienter med diabetes typ 2 verkar handla om ett problem med dåligt efterlevande av tagen beslutning.

Men, rent generellt vore det värdefullt att försöka se på diabetesutstyrsfältet i Nye metoder. Det är dock ett stort och mångfacetterat område och även för en kartlegging skulle det kräva en avgränsning för vad den ska ta sig för. FHI skulle kunna kartlägga föreliggande dokumentation inom specificerat område men vurderinger av vad som ska ingå och huruvida olika system eller specifika utstyr är likvärdiga behöver i förkant definieras av klinisk expertis. Ska kartläggningen dessutom inkludera potentiella saker som ligger i pipeline för att introduceras måste leverantörer tas med. Ett alternativ är att i förkant identifiera tydliga kostnadsdrivers (via Sykehusinnkjøp HF) och formulera en/flera specifik(a) PICO(S) där metodevarsel utarbetas och evt senare bestilling om metodevurderinger kan ges.

Vedlegg:

- Notat fra Sykehusinnkjøp - Utskrivning av CGM til diabetes type 2 pasienter, endring av praksis (unntatt offentligheten)

Saksnummer: 075-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	10.03.2021

Endring /presisering av oppdrag / metodevurderingsløp.

ID2018_032 Mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av kutant T-cellelymfom

Metoden har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT godkjenning, som var den 22.11.2018. Endelig indikasjonsordlyd:

Mogamulizumab (Poteligeo) er indisert til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.

Bestillingen bør oppdateres for å samsvare med godkjent indikasjon.

Dette oppdraget ble gitt før differensiering av ulike løp for metodevurdering. Derfor ble det den gangen gitt oppdrag om hurtig metodevurdering som ville ha tilsvart en forenklet metodevurdering i dag.

Legemiddelverket forslår derfor å endre oppdragstekst:

Fra:

Beslutning i Bestillerforum RHF (14.05.2018): Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab til behandling av kutant T-cellelymfom under forutsetning av at det finnes dokumentasjonsgrunnlag.

Til: :

En forenklet metodevurdering (D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mogamulizumab (Poteligeo) til behandling av voksne med mycosis fungoides (MF) eller Sézarys syndrom (SS) som tidligere har fått minst én systemisk behandling.

Saksnummer: 076-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	12.03.2021

Presisering av navn på metoder og oppdrag. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk.

Hva saken omhandler i korte trekk

Det kan gjennom MT-prosessen bli endringer i den indikasjon som firma først søkte om markedsføringstillatelse (MT) på og den indikasjon som blir godkjent. Det er behov for å presisere navn på metoder/oppdrag slik at det er tydelig hva som er til vurdering. Orienterer Bestillerforum RHF her om at følgende presisering er foretatt:

ID2020_008 Olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC), for pasienter med HRR-genmutasjon, etter ny antiandrogen hormonbehandling,

Beslutning i Bestillerforum RHF (30.03.2020):

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) til behandling av metastatisk, kastrasjonsresistent prostatakraft (mCRPC), for pasienter med HRRgenmutasjon, etter ny antiandrogen hormonbehandling.

Dette ble 15.03.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) som monoterapi til behandling av metastatisk kastrasjonsresistent prostatakraft og BRCA1/2-mutasjoner (kimbane og/eller somatiske) som har progrediert etter tidligere behandling som inkluderte et nytt hormonlegemiddel.

ID2020_080 Upadacitinib til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter.

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.10.2020):

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 15.03.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere DMARDs. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2020_081 Upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter.

Beslutning i Bestillerforum RHF (26.10.2020):

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Dette ble 15.03.2021 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av aktiv ankyloserende spondylitt (AS) hos voksne pasienter *som har respondert utilstrekkelig på konvensjonell behandling*. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

ID2019_105_Darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft.

Beslutning i Bestillerforum RHF (18.11.2019):

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft.

Dette ble 25.02.2021 endret / presisert til:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for darolutamid (Nubeqa) til behandling av kastrasjonsresistent ikke-metastatisk prostatakreft (nmCRPC), som har høy risiko for å utvikle metastatisk sykdom.

ID2020_009_Olaparib (Lynparza) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med epitelial ovarial-, tube- og peritonealkreft

Beslutning i Bestillerforum RHF (30.03.2020):

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med epitelial ovarial-, tube- og peritonealkreft.

Dette ble 26.02.2021 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for olaparib (Lynparza) til kombinasjonsbehandling med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling til pasienter med avansert (FIGO trinn III og IV) høygradig kreft i ovarieepitel, eggleder eller primær peritoneal kreft som responderer (fullstendig eller delvis) etter avsluttet førstelinje platinabasert kjemoterapi i kombinasjon med bevacizumab, og hvor kreften er forbundet med defekt homolog rekombinasjon (HRD)-positiv status definert av enten en BRCA1/2-mutasjon og/eller genomisk ustabilitet.

Saksnummer: 077-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	12.03.2021

ID2019_139_Bupivakain (Exparel) for behandling av akutte smerter**Hva saken handler om i korte trekk**

ID2019_139_Bupivakain (Exparel) for behandling av akutte smerter ble behandlet i Bestillerforum RHF 27.01.2020.

Beslutningen ble:

Bestillerforum RHF ber Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeide et prisnotat for bupivakain til behandling av akutte smerter. Prisnotatet sendes til utkvittering hos Bestillerforum RHF i vanlig prosedyre.

Leverandør, Pacira Biosciences, har 11. februar 2021 informert Sykehusinnkjøp HF, LIS om at de ikke har planer om å markedsføre Bupivakain (Exparel) i Norge.

Vedlegg:

- Notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS

Til: Sekretariatet for Nye metoder
Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 18. februar 2021
Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

ID2019_0139: Bupivakain (Exparel) for behandling av akutte smerter

Bakgrunn

Vi viser til bestilling i Bestillerforum 27. januar 2021 der Bestillerforum RHF (sak 019-20) ber Sykehusinnkjøp HF, LIS utarbeide et prisnotat for bupivakain til behandling av akutte smerter. Prisnotatet sendes til utkvittering hos Bestillerforum RHF i vanlig prosedyre.

Leverandør, Pacira Biosciences, har 11. februar 2021 informert Sykehusinnkjøp HF, LIS om at de ikke har planer om å markedsføre Bupivakain (Exparel) i Norge.

Oppsummering

Sykehusinnkjøp ber om at informasjonen fra leverandøren oppdateres på nyemetoder.no

Asbjørn Mack
Fagsjef

Iselin Dahlen Syversen
Fagrådgiver

Saksnummer: 078-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.03.2021

ID2017_111 Clostridium histolyticum (Xiapex) til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom. Legemiddel avregistrert. Notat fra sekretariatet for Nye metoder.**Hva saken handler om i korte trekk**

ID2017_111 Clostridium histolyticum (Xiapex) til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom ble behandlet i Beslutningsforum for nye metoder 27.05.2019 og fikk følgende beslutning:

1. Xiapex® (kollagenase clostridium histolyticum) kan innføres til behandling av voksne menn med Peyronies sykdom som alternativ for pasienter aktuelle for graftingoperasjon.
2. Dette forutsetter lik eller lavere pris enn den prisen som er grunnlaget for denne beslutningen.
3. Denne behandlingen kan innføres fra 15. juni 2019, da ny pris gjelder fra denne dato.

Sekretariatet for Nye metoder ønsker å orientere om at dette legemidlet ble avregistrert den 01.03.2020. Metodesidene er oppdatert.

Saksnummer: 079-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.03.2021

ID2021_019 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon. Oppfølging av Sak 035-21 fra Bestillerforum RHF 15. februar. Innspill til metoden.

Hva saken handler om i korte trekk

ID2021_019 Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multippel sklerose (RRMS) ble behandlet i Bestillerforum RHF sitt møte 15.02.2021.

Beslutningen ble: Folkehelseinstituttet gjør en forenklet vurdering (løp C) hvor de oppdaterer den helseøkonomiske modellen i den fullstendige metodevurderingen som er gjort på MS (ID2018_004) med data for natalizumab (Tysabri) subkutan til behandling av voksne pasienter med relapserende former for multippel sklerose (MS). Oppdaterte analyse-resultater følges opp med et prisnotat som utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Ved en feiltagelse fikk ikke sekretariatet vedlagte innspill fra Helse Sør-Øst RHF før etter møte i Bestillerforum RHF.

Innspillet støttet ikke nasjonal metodevurdering og det er ønskelig å vurdere om dette innspillet ville gitt en annen beslutning.

Vedlegg: Innspill fra Helse Sør-Øst RHF.

Innspill til Nye metoder

Vedlegg Sak 079-21

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_019: Natalizumab (Tysabri) til behandling av relapserende remitterende multipel sklerose (RRMS). Formulering til subkutan injeksjon	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Ingen egen erfaring og kjenner ingen som har brukt s.c. administrering av natalizumab.
Er det klinisk behov for metoden?	Kunne gjort det enklere for pasientene som slapp sykehusbesøk for å få behandling en gang pr måned.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi har lang erfaring med pasienter som setter s.c. injeksjoner selv – men som anført ikke med dette preparatet.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Nei, se neste punkt.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei. Det er så langt jeg bringer i erfaring kun publisert en studie med sammenligning mellom i.v., s.c. og i.m. administrering av natalizumab (Plavina T et al, J Clin Pharmacol 2016;56:1254-62). Her ble det gitt i.v. natalizumab til 16 pasienter og s.c. til 14. Det var forskjeller i PK-verdier initialt, men mindre over tid. Studien var ikke designet for å se på effektforskjeller og det er også vanskelig å trekke konklusjoner for farmakokinetikk basert på en så liten studie. Dette alene kan ikke vurderes som adekvat for en metodevurdering.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	Pasientene får i dag i.v. behandling hver 4. uke og i noen tilfeller strekkes intervallet til hver 6. uke. Dette fungerer greit. Heller ikke nå i COVID-19 pandemien hvor økte intervaller har vært benyttet flere steder for å redusere antall sykehusbesøk, har det vært et alternativ å vurdere s.c.-behandling (hverken nasjonalt eller internasjonalt har dette vært diskutert).

Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	Ser at innspillet fremmes med ønske om vurdering av kostnadseffektivitet for s.c.-behandling. Forutsetningen for en slik vurdering må være at det foreligger studier som viser sammenlignbar effekt – og slike studier er meg bekjent ikke gjennomført / publisert.
---	---

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Elisabeth G. Celius	Overlege/professor	Nevrologisk avd., OUS

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

Empty space for RHF-koordinator to fill out the assessment/prioritization

Saksnummer: 080-21

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	10.03.2021

ID2021_024 Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS). Oppfølging av Sak 039-21 fra Bestillerforum RHF 15. februar 2021. Innspill til metoden.**Hva saken handler om i korte trekk**

ID2021_024 Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) ble behandlet i Bestillerforum RHF sitt møte 15.02.2021.

Beslutningen ble: Bestillerforum RHF gir ikke oppdrag om ny metodevurdering.

Ved en feiltagelse fikk ikke sekretariatet vedlagte innspill fra Helse Sør-Øst RHF før etter møte i Bestillerforum RHF.

Innspillet støttet at det ikke ble gitt oppdrag om nasjonal metodevurdering og det bes om at innspillet tas til orientering.

Vedlegg: Innspill fra Helse Sør-Øst RHF.

Innspill til Nye metoder

Vedlegg sak 080-21

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_024 Siponimod (Mayzent) til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS) – Ny vurdering.	
Spørsmål	Faglige innspill
Hvilken kunnskap har du om bruk av metoden i forslaget/metodevarslet i Norge i dag (klinikk/forskning)?	Sykdomsmodifiserende behandling er etablert og blir igangsatt hos flertallet av pasienter med aktiv RRMS. Tidspunktet for når en RRMS går over til SPMS er ofte vanskelig – og alltid lettest retrospektivt. De fleste vil derfor fortsette allerede påbegynt behandling så lenge det er mistanke om fortsatt tegn til aktiv inflammasjon. Hvis pasienten står på et «førstelinje»-preparat vil man forsøke overgang til et av de mer potente andrelinjepreparatene. Hvorvidt det her er noen forskjell mellom de tilgjengelige preparatene (natalizumab, fingolimod, rituximab, cladribin, alemtuzumab) er vanskelig å si – og heller ikke om disse er forskjellige i effekt fra siponimod (Mayzent®)
Er det klinisk behov for metoden?	Vi har i dag ikke tilgjengelig ocrelizumab, fingolimod og natalizumab, det er restriksjoner på bruk av alemtuzumab. Således er det kun cladribin og rituximab (off-label) som er tilgjengelige. Pasientene er ganske forskjellige og det er ønskelig å ha flest mulig preparater tilgjengelig for å kunne velge det som passer pasientens totalsituasjon best (persontilpasset behandling). Spesielt i disse tider med COVID-19 vil det være meget gunstig å kunne ha et alternativ til cladribin. Rituximab har utfordringer med økt infeksjonstendens, mer alvorlig forløp av COVID-19 og redusert/manglende respons på vaksine. Vi vil således ha god nytte av siponimod som alternativ.
Hvilken erfaring har du med metoden til aktuell pasientgruppe?	Vi benytter de medikamentene som er tilgjengelige i dag.
Er dette en metode som bør prioriteres for en eventuell metodevurdering nå? Grunngi gjerne.	Det foreligger kun disse studiene – dessverre ingen sammenligninger mot de andre relevante preparatene. Derfor har man intet grunnlag for relevant metodevurdering.
Foreligger det tilstrekkelig publisert kunnskap om metoden til å gjøre en metodevurdering?	Nei, se forrige punkt.
Hvilke etablerte alternativer eller andre relevante metoder kjenner du til som	Ingen aktuelle p.t.

er/vil bli tilgjengelige? (Oppgi eventuelt merkenavn/leverandører)	
Er det andre forhold du mener er relevant i denne sammenhengen?	MS-pasienter er en stor gruppe med veldig variabelt forløp. Ubehandlet gir det betydelig handicap og til dels stort hjelpebehov. Vi trenger de ulike behandlingsalternativene tilgjengelig for å kunne finne riktig behandling til den enkelte pasient.

Avsender av faglig innspill:

Navn	Stilling	Arbeidssted
Elisabeth G. Celius på vegne av MS-kollegene ved avdelingen	Overlege/professor	Nevrologisk avd., OUS

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

Saksnummer: 081-21

Status for oppdrag om diagnostiske tester (ref. ID2019_074)

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	10.03.2021

Hva saken omhandler i korte trekk

- Folkehelseinstituttet ønsker å oppdatere Bestillerforum RHF om status i oppdrag ID2019_074 som skal skissere mulige innretning på oppdrag innen diagnostikk/PM
- Det foreløpige arbeidet med ID2019_074 og erfaringer fra andre enkeltstående oppdrag om diagnostikk (ID2019_095, ID2019_115 og ID2020_049) peker på flere generelle problemstillinger som vil være nyttig å få diskutert i Bestillerforum RHF.

Bakgrunn for saken

Folkehelseinstituttet har fått i oppdrag å lage en rapport som presenterer ulike tilnærmingmåter og viktige veivalg for utforming og gjennomføring av metodevurderinger av tester for valg av kreftbehandling (ID2019_074). Hensikten er å avklare når det anses som klinisk relevant å gjennomføre metodevurderinger av molekylærpatologiske tester og hva slags informasjon som skal inngå i slike metodevurderinger. Rapporten utarbeides i samarbeid med fagekspertene som er oppnevnt av RHFene, og har foreløpig blant annet resultert i et forslag til rammeverk for hva slags informasjon som kan inngå i fremtidige metodevurderinger.

Status for arbeidet

Det foreslåtte rammeverket for metodevurdering av diagnostiske tester skiller mellom testers analytiske validitet, kliniske validitet og kliniske nytte, og det peker på andre perspektiver som kan være relevant å belyse. Folkehelseinstituttet benytter det foreslåtte rammeverket i spesifikke oppdrag for å få praktisk erfaring med hvilket innhold og fremgangsmåter som vurderes som nyttig og relevant sett fra beslutningstakers ståsted. I ID2019_095 om FLT3, som nylig ble publisert, benyttes forenklet fremgangsmåte tilsvarende en kartlegging. I ID2020_049 om PD-L1 vil vi besvare oppdraget ved å formidle data fra to eksisterende kunnskapsoversikter som ble identifisert i litteratursøket. I ID2019_115 om ROS1 løses som et mer omfattende prosjekt der vi besvarer flere underspørsmål i tråd med det foreslåtte rammeverket. Metodevurderingene om ROS1 og PD-L1 planlegges ferdigstilt i april.

FHI ønsker å anvende erfaringer med de første leveransene (inkl. tilbakemelding fra Bestillerforum RHF og Beslutningsforum for Nye metoder) når vi i det overgripende oppdraget ID2019_074 drøfter hvordan denne type spørsmål bør metodevurderes i fremtiden.

Parallelt med vår utvikling av rammeverk for metodevurdering pågår det flere aktuelle initiativ med særlig relevans for vurdering av organisatoriske forhold. I januar 2021 publiserte Det Norske Veritas-GL og BIGMED en [rapport](#) om tekniske og organisatoriske faktorer knyttet til implementering av Next-Generation Sequencing (NGS) diagnostikk i nordiske land. I november 2020 publiserte Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin en [rapport](#) som viser at tilbudet om gentesting av kreftpasienter varierer mellom helseforetakene. Den samme

rapporten viser at de fleste sykehusene som ikke har etablert NGS i rutine har konkrete planer om å innføre dette i løpet av 2021. Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin skal levere en ny rapport om NGS sommeren 2021 med innhold som til dels sammenfaller med problemstillingene FHI planla å få belyst i oppdrag ID2019_074, og dermed vil det være fordelaktig med en samstemming mellom de to leveransene. FHI har etablert god dialog med relevante fageksperter i Nasjonalt nettverk for persontilpasset medisin.

Ved nyttår meldte Folkehelseinstituttet seg inn som observatør i CONNECT samarbeidet. CONNECT knytter sammen flere viktige initiativ som skal bidra til implementering av presisjonsmedisin innen kreft (InPreD, IMPRESS og INSIGHT). Samarbeidsprosjektet er fortsatt i en tidlig fase, men det er forventet at dette arbeidet vil bidra til videreutvikling av metodevurderingsarbeidet ved Folkehelseinstituttet.

Aktuelle problemstillinger

I sin nåværende form skiller rammeverket mellom vurdering av testers analytiske validitet, kliniske validitet og kliniske nytte. Analytisk validitet er her ment å omhandle egenskaper som reliabilitet, test-retest-validitet og samsvar med andre tester (sensitivitet/spesifisitet etc.). Klinisk validitet sier noe om hvorvidt testen korrelerer med kliniske utfall (prognose/behandlingsresistens etc.). Ved vurdering av klinisk nytte vurderes testen i lys av hvordan bruken av spesifikke tester påvirker behandlingsvalg og pasientutfall. Vurdering av klinisk nytte aktualiserer behov for å utvikle integrerte evalueringsmodeller der ressursbruk og nytte ved bruk av tester og medikamenter vurderes i den samme beslutningsmodellen basert på et helhetlig pasientforløp. Dette er i tråd med det nye kravet fra EU-forordningene om medisinsk utstyr om at det skal dokumenteres tilstrekkelig klinisk dokumentasjon for å demonstrere klinisk nytte og sikkerhet ved bruk av *in vitro* diagnostisk medisinsk utstyr (Forordning (EU) 2017/746 om *in vitro*-diagnostisk medisinsk utstyr). EU-forordningen får full anvendelse i 2022. Andre aspekter som kan vektlegges er praktiske og organisatoriske forhold, etikk, juss, sosiale implikasjoner og pasientperspektiv.

Det er tett kopling mellom nytten av selve behandlingen og nytten av den diagnostiske metoden. Nytteverdien av en test i de spesifikke oppdragene bør derfor evalueres som en helhetlig vurdering av diagnostiske metoder og de konsekvensene testresultatene har for behandlingsvalg og kliniske pasientutfall. En slik analyse kan også gi svar på nytten av å implementere test ev en ny biomarkør og en ny behandling i kombinasjon sammenlignet med nåværende kliniske praksis. Dette er spesielt viktig med hensyn til vurdering av prioriteringskriteriene.

Til diskusjon

- Sykehuslaboratoriene har selvstendig ansvar for å validere testene de kjører. Dette kan forstås som at ansvaret for å vurdere analytisk validitet ligger hos laboratoriene. Har Bestillerforum RHF tanker eller refleksjoner rundt denne grenseoppgangen?
- Når NGS er etablert kan flere gener testes uten vesentlige kostnader. Skal tester som inngår i NGS håndteres på annen måte enn diagnostikk som krever etablering av nye 'in-house' tester eller økt bruk av andre kommersielt tilgjengelige 'test-kit'?
- Hva utløser behovet for en metodevurdering av 'companion diagnostics'? Sett bort fra testens evne til å selekttere pasienter med forventet effekt av behandlingen (som ikke kan vurderes isolert fra legemiddelet) – hvilken dokumentasjon trengs om testen (for eksempel om forekomst av mutasjoner eller testens korrelasjon med kliniske utfall) før man kan si ja eller nei til medikamentet?

Sak 082-21 Eventuelt