

Innkalling til møte i Bestillerforum for nye metoder

Sted: Grev Wedels Plass / Teams

Tidspunkt: Mandag 25. april kl. 14:00 – 15:30

Deltakere: Helse Midt-Norge RHF v/Leder i Bestillerforum, Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu
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/ Seniorrådgiver Camilla Hjelm
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Hilde Røshol
Statens legemiddelverk v/ Seniorrådgiver Kirsti Hjelme
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 Marianne Saugestad
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/ Seniorrådgiver Gunn Fredriksen
Brukerrepresentant Øystein Kydland
Brukerrepresentant Henrik Aasved

Kopi: Ragnhild Woll, fagdirektørsekretariatet, Helse Sør Øst RHF
Barbra Schjoldager Frisvold, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Michael Vester, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum for nye metoder Konstituert fagdirektør Henrik Sandbu

Saksnummer	Sakstittel	Type sak
Sak 072-22	Protokoll fra møte 21. mars 2022.	<i>Til godkjenning.</i>
Sak 073-22	Forslag: Forslag: ID2022_032 Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling til kurativ behandling av pasienter med høyrisiko prostatakreft.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 074-22	Metodevarsel: ID2022_047 Vutrisiran til behandling av arvelig (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 075-22	Metodevarsel: ID2022_048 Sutimlimab (Enjaymo) til	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	behandling av hemolyse ved kuldeagglutinin sykdom.	
Sak 076-22	Metodevarsel: ID2022_049 Ganaksolon til behandling av epileptiske anfall ved syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 077-22	Metodevarsel: ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 078-22	Metodevarsel: ID2022_051 Spesolimab til behandling av voksne med oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 079-22	Metodevarsel: ID2022_052 Deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 080-22	Metodevarsel: ID2022_053 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 081-22	Metodevarsel: ID2022_054 Relatlimab / nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 082-22	Metodevarsel: ID2022_055 Loncastuximab tesirine til behandling av voksne med relapserende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL).	<i>Til drøfting.</i>
Sak 083-22	Oppdrag: ID2021_045 Vosoritide til Behandling av akondroplasi. Innspill fra firma.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 084-22	Oppdrag: ID2021_058 Stockholm3-test til beregning av risiko for prostatakreft. Notat fra Folkehelseinstituttet.	<i>Til orientering.</i>
Sak 085-22	Oppfølging: ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av	<i>Til drøfting.</i>

NYE METODER

	allergisk sykdom. Oppfølging av sak 206-2021.	
Sak 086-22	Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder. Informasjon om status og veien videre. Forslag om videreføring av styringsgruppe.	<i>Til drøfting.</i>
Sak 087-22	Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk: ID2021_039, ID2021_041. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder.	<i>Til orientering.</i>
Sak 088-22	Eventuelt	

Bestillerforum for nye metoder

21.03.2022

man. 21 mars 2022, 15.40 - 17.40

Deltakere

Henrik Andreas Sandbu, Baard-Christian Schem, Geir Tollåli, Jan Frich, Hege Wang, Ingvild Grendstad, Asbjørn Mack, Hilde Røshol, Camilla Hjelm, Kirsti Hjelme, Elisabeth Bryn, Martin Lerner, Kjetil Brurberg, Eva Godske Friberg, Gunn Fredriksen, Hanne Husom Haukland, Marianne Saugestad, Ole Tjomsland, Henrik Aasved, Øystein Kydland, Ellen Nilsen, Michael Vester, Helene Orthagen, Karianne Mollan Tvedt, Barbra Schjoldager Frisvold

Møteprotokoll

Sak 046-22 Protokoll fra møte 14. februar 2022. Til godkjenning.

Beslutning

Protokoll fra møtet 14.02.2021 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 047-22 Forslag: ID2022_015 Ipilimumab (Yervoy) / Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft til PDL1-negative pasienter med plateepitelcarcinom. Subgruppeanalyse. Til drøfting.

Begrunnelse

Den godkjente indikasjonen, ID2020_056, ble metodevurdert og besluttet ikke innført 21.06.2021.

Begrunnelsen for ikke å innføre var: Det er ikke vist at effekten er like god eller bedre sammenlignet med dagens behandling, og prisen er høyere.

Denne saken gjelder en subgruppe, men det foreligger ikke ny dokumentasjon eller bedre pris.

Bestillerforum gir ikke oppdrag om en metodevurdering for subgruppen med mindre det leveres ny og bedre dokumentasjon og/eller en bedre pris.

Beslutning

Det gis ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Et nytt forslag kan sendes inn når ny og bedre dokumentasjon og/eller en bedre pris foreligger.

Sak 048-22 Forslag: ID2022_016 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved betatalassemi. Revurdering og oppdeling av ID2019_127. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ber firma komme tilbake med en vesentlig redusert pris, slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for luspatercept (Reblozyl) til behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi knyttet til betatalassemi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Et nytt pristilbud fra firma er en forutsetning for oppstart av metodevurderingsarbeidet.

Sak 049-22 Forslag: ID2022_017 Luspatercept (Reblozyl) til behandling av anemi ved myelodysplastiske syndromer. Revurdering og oppdeling av ID2019_127. Til drøfting.

Bestillerforum for nye metoder ber firma komme tilbake med en vesentlig redusert pris, slik at det er mulig å oppfylle prioriteringskriteriene.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for luspatercept (Reblozyl) til behandling av voksne med transfusjonsavhengig anemi pga. svært lav, lav og middels risiko myelodysplastiske syndromer (MDS) med ringsideroblaster, som har hatt utilfredsstillende respons til, eller ikke er

kvalifisert for erythropoietinbasert behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Et nytt pristilbud fra firma er en forutsetning for oppstart av metodevurderingsarbeidet.

Sak 050-22 Forslag: ID2022_018 Ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker. Til drøfting.

Bruksområdene som skisseres i forslaget representerer off label bruk.

Kort drøfting i møtet rundt aktuelle bruksområder, og hvilke komparatorer som eventuelt er relevante i en metodevurdering.

Det er ønskelig med en kartlegging som grunnlag for en vurdering av videre behandling av saken.

Beslutning

En kartlegging (løp D) basert på et systematisk litteratursøk gjennomføres ved Folkehelseinstituttet for ketamin mot behandlingsresistent depresjon og akutt suicid-fare eller selvmordstanker. Saken sendes deretter tilbake til Bestillerforum som tar stilling til videre behandling.

Sak 051-22 Forslag: ID2022_029 Robotassistert kirurgi til bruk ved laparoskopisk operasjon for lyskebrokk. Til drøfting.

Bruk av operasjonsroboter på et voksende antall ulike fagområder representerer overordnede problemstillinger, herunder for eksempel organisering av virksomheter på tvers av helseforetak og på tvers av kirurgiske spesialiteter for å utnytte tilgjengelige ressurser best mulig. Innkjøp og tilhørende driftsavtaler for denne typen roboter representerer store investeringer.

Forslaget belyser viktige prinsipielle spørsmål. En enkelt metodevurdering begrenset til et fagområde eller en indikasjon, som for eksempel lyskebrokk, vil ikke gi svar på de overordnede problemstillingene.

Sykehusinnkjøp HF opplyser at de er kjent med at det er pågående initiativ med tanke på å anskaffe roboter ved flere helseforetak.

Tidligere er det initiert et arbeid hvor Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF på generelt grunnlag skal se på metoder som det er viktige å gjøre vurderinger på med tanke på anbud.

Det er behov for ytterligere forarbeid før Bestillerforum kan ta stilling til om det eventuelt skal gis oppdrag på området og hvilken innretning oppdrag skal ha.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering av robotassistert lyskebrokkkirurgi.

Bestillerforum ber Folkehelseinstituttet og Sykehusinnkjøp HF samarbeide om å utarbeide et notat som skisserer forslag til tilnærminger. Notatet legges frem på et kommende møte i Bestillerforum.

Sak 052-22 Forslag: ID2022_030 Tilleggsutstyr til koloskop til bruk for bedret visualisering og diagnostikk. Til drøfting.

Bestillerforum mener det er lite sannsynlig at en nasjonal metodevurdering vil føre til at det tas en beslutning på nasjonalt nivå som får implikasjoner for helsetjenesten. Bestillerforum prioriterer ikke en nasjonal metodevurdering.

Beslutning

Det gis ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Sak 053-22 Forslag: ID2022_031 Konservativ korreksjon av åpent bitt som følge av temporomandibular dysfunksjon (TMD). Til drøfting.

Finansieringsansvaret er ikke plassert hos de regionale helseforetakene. Behandling av temporomandibular dysfunksjon er først aktuelt i spesialisthelsetjenesten dersom pasienten har behov for kirurgisk eller invasiv prosedyre.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Sak 054-22 Forslag: ID2022_003 Avelumab (Bavencio) i kombinasjonsbehandling med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom. (Revurdering av ID2019_065.) Ble utsatt i forrige møte. Tidligere sak 023-22. Til drøfting.

Indikasjonen er metodevurdert tidligere og beslutning foreligger, se ID2019_065.

På bakgrunn av informasjon fra Sykehusinnkjøp HF om at kombinasjonen ikke sidestilles med de øvrige behandlingene inkludert i anbudet for den aktuelle indikasjonen, bortfaller grunnlaget for en forenklet metodevurdering løp A.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder gir ikke oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Sak 055-22 Metodevarsel: ID2022_035 Ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis. Til drøfting.

Ekulizumab er ikke metodevurdert og kostnaden er høy, og er derfor ikke et relevant sammenligningsalternativ.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ravulizumab (Ultomiris) til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 056-22 Metodevarsel: ID2022_036 Efgartigimod alfa til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis. Til drøfting.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for efgartigimod alfa til behandling av voksne med generalisert myasthenia gravis. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 057-22 Metodevarsel: ID2022_037 Lenacapavir til behandling av multiresistent humant immunsviktivirus (HIV-1) infeksjon. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for lenacapavir til behandling av multiresistent humant immunsviktivirus (HIV-1) infeksjon. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 058-22 Metodevarsel: ID2022_038 Fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A. Til drøfting.

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for fosdenopterin til behandling av molybden kofaktor-mangel type A. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 059-22 Metodevarsel: ID2022_039 Olipudase alfa til behandling av barn og voksne med sur sfingomyelinasemangel (Niemann-Picks sykdom). Til drøfting.

Før metoden kan tas i bruk er det behov for en metodevurdering og en beslutning.

Oppdaterte studieresultater forventes i 2023.

Beslutning

Det gis ikke på nåværende tidspunkt oppdrag om en nasjonal metodevurdering.

Det bes om at firma melder inn et forslag så snart mer dokumentasjon foreligger slik at Bestillerforum for nye metoder kan ta stilling til metodevurderingstype.

Sak 060-22 Metodevarsel: ID2022_040 Mosunetuzumab til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom. Til drøfting.

Nytt virkestoff som ikke er metodevurdert tidligere.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for mosunetuzumab til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktært follikulært lymfom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS

Sak 061-22 Metodevarsel: ID2022_041 Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer. Til drøfting

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått en eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 062-22 Metodevarsel: ID2022_042 Tabelecleucel til behandling av Epstein-Barr virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV+ PTLD). Til drøfting

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tabelecleucel til behandling av Epstein-Barr virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV+ PTLD). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 063-22 Metodevarsel: ID2022_043 Tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og barn over 12 år. Til drøfting

Dagens behandlingsalternativer kan variere innenfor forventet indikasjon for tezepelumab og det kan bli behov for å dele opp pasientpopulasjonen i subgrupper og metodevurderingen tilsvarende.

Beslutning

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for tezepelumab som tillegg til vedlikeholdsbehandling ved alvorlig astma hos voksne og barn over 12 år. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom det blir aktuelt å oppdatere oppdraget basert på dokumentasjonsgrunnlaget.

Sak 064-22 Metodevarsel: ID2022_044 Upadacitinib (Rinvoq) til voksne med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konv. beh eller et biologisk legemidl. Til drøfting

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for upadacitinib (Rinvoq) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt som har hatt utilstrekkelig respons, mistet respons eller er intolerante mot enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 065-22 Metodevarsel: ID2022_045 Faricimab til behandling av synshemming på grunn av diabetisk makulædem (DMO). Til drøfting

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet (løp B) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for faricimab til behandling av synshemming på grunn av diabetisk makulædem (DMO). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 066-22 Metodevarsel: ID2022_046 Faricimab til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD). Til drøfting

Beslutning

En forenklet metodevurdering med en oppsummering av effekt og sikkerhet (løp A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Faricimab til behandling av neovaskulær (våt) aldersrelatert makuladegenerasjon (AMD). Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Sak 067-22 Oppdrag: ID2019_077 Hydroksykarbamid (Xromi) til behandling av komplikasjoner ved sigdcelleanemi hos pasienter over to år. Notat fra Sykehusinnkjøp HF. Til drøfting.

Sykehusinnkjøp har ved flere anledninger forsøkt å komme i dialog med firma uten å få svar. Det er ikke inngitt pristilbud, og det er derfor ikke grunnlag for å utarbeide et prisnotat i saken.

Beslutning

Oppdraget avbestilles og saken sendes til de regionale helseforetakene for videre behandling.

Sak 068-22 Oppdrag: ID2021_034 Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (...). Notat fra Statens legemiddelverk.

Statens legemiddelverk har nylig mottatt et nytt innspill fra produsenten og har behov for tid for å vurdere produsentens innspill.

Beslutning

Saken utsettes.

069-22. Arbeid med metodevurderinger hos Statens legemiddelverk. Orientering fra Statens legemiddelverk. Til orientering.

Statens legemiddelverk orienterte muntlig i møtet om ressursituasjonen på bakgrunn av oppfølging av evalueringen av Nye metoder.

Beslutning

Den videre diskusjonen rundt eventuelle tiltak tas i kommende heldags fagmøte i Nye metoder hvor arbeidet med oppdragene som er kommet etter evalueringen skal drøftes.

Sak 070-22 Presisering av oppdrag fra Bestillerforum til Statens legemiddelverk. ID2021_079, ID2020_077, ID2020_099, ID2021_080, ID2020_013. Notat fra Sekretariatet for Nye metoder. Til orientering.

Beslutning

Bestillerforum for nye metoder tar saken til orientering.

Sak 071-22 Eventuelt

1. Tema på heldags fagmøte i Nye metoder.

Brukerrepresentantene i Bestillerforum for nye metoder uttrykker ønske om at brukermedvirkning tas opp som tema på kommende heldags fagmøte i Nye metoder. Innspillet tas med i planleggingen.

2. Et ønske om fast møtetidspunkt for Bestillerforum så langt det er mulig støttes av flere deltakere. Sekretariatet skal drøfte innspillet og undersøke eventuelle muligheter for dette med fagdirektørsekretariatet.

Saksnummer 073-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_032 Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling, med eller uten tillegg av enzalutamid (Xtandi), til kurativbehandling av pasienter med høyrisiko prostata kreft. (forslag)

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er: OUS
- Metoden gjelder innføring av bruk abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling, med eller uten tillegg av enzalutamid (Xtandi), til kurativbehandling av pasienter med høyrisiko prostata kreft.
- Aktuell RCT viser en markant bedring av metastasefri overlevelse og samlet overlevelse for denne pasientgruppen. Derfor viktig å få godkjent denne behandlingsindikasjonen så raskt som mulig. Allerede i dag er det ulik håndtering av denne pasientgruppen i Norge.
- Henvisning til «off-label» behandling ved OUS, godkjent av Fagdirektør ved OUS, og gruppesøknad godkjent av fagdirektør ved St Olav 08.11.21.
- Høyrisiko pasienter definert som 2 av 3 risikofaktorer er T3, Gleason er lik eller større enn 8 og PSA >40, eller N1 situasjon.
- Vi har god erfaring med dette medikamentet under andre behandlingsindikasjoner, det er godt tolerert.
- Innføring av metoden vil kreve ikke ekstra ressursbruk i helsetjenesten da pasientene allerede inngår i kontrollopplegg.
- Rundt 300 pasienter i året i Norge med minst to risikofaktorer i høyrisikogruppen. I tillegg på N1 situasjon med opptil 200 pasienter i året.
- LIS pris i dag, men medikamentet går av patent i september og det vil gi en vesentlig kostnadsreduksjon.

Egnethetsvurdering fra Statens legemiddelverk (SLV) (hele vurderingen vedlagt):

- Det foreligger relevant dokumentasjon fra kliniske studier som kan benyttes som grunnlag for effekt i en metodevurdering av abirateron ved det foreslåtte bruksområdet. Basert på denne studien bør det være mulig å gjennomføre en kost-nytte-analyse, som belyser hvorvidt merkostnaden ved tillegg av abirateron til dagens standardbehandling står i et rimelig forhold til mereffekten av behandlingen.
- Følgende forhold bør imidlertid vurderes før det evt. bestilles en hurtig metodevurdering:
 - Det er utfordringer knyttet til det forestående patentfallet på Zytiga. Janssen-Cilag har ikke søkt om indikasjonsutvidelse, og det er ikke kjent om dette planlegges. Ved patentfall for Zytiga kan det virke mindre aktuelt at det søkes om indikasjonsutvidelse. Det vil derfor ikke finnes noen leverandører som kan sende inn dokumentasjon og utarbeide helseøkonomiske analyser ved denne typen off-label bruk.
 - Det er ikke kjent når generisk abirateron i praksis vil introduseres på det norske markedet og hvordan dette potensielt vil påvirke prisnivået på abirateron.
 - I forslaget henvises det til to konkrete kliniske studier. Det er uavklart om en metodevurdering kun skal baseres på disse studiene eller om det vil være behov for et bredere systematisk litteratursøk. SLV har i dag hverken kapasitet eller nødvendig kompetanse til å utføre systematiske litteratursøk.

NYE METODER

- SLV har kapasitetsutfordringer. Hvis SLV også skal gjennomføre hurtig metodevurderinger av legemidler uten MT/off-label bruk, bør Bestillerforum også vurdere hvilken prioritet disse oppdragene skal ha.

Innspill fra Prostatakreftforeningen (hele innspillet vedlagt)

- Nyere forskning viser svært gode resultater, med god overlevelse, ved kombinasjon av abirateron, docetaxel og ADT/hormonbehandling. Vi erfarer at spesialisthelsetjenesten har god erfaring med bruken av disse metodene hver for seg, og at de tolereres godt av pasienter.
- Prostatakreftforeningen mener at denne metoden bør innføres og tilbys til alle aktuelle pasienter.
- Prostatakreft er heterogen kreftform. Hva som er effektiv behandling for en pasient med vil avhengige av den enkelte pasients forløp. Det er derfor viktig at det legges til rette for individuell behandling av den enkelte pasient.

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

Helse Vest RHF:

Innspill 1 av 2 fra fagmiljø:

- Dagens behandling er ADT+strålebehandling. Dette er suboptimal behandling til de med høyest risiko (f.eks de med lymfeknutemetastaser). Tillegg av abirateron er et viktig bidrag til å minke risiko for utvikling av metastaser og død av sykdommen.
- Klinisk er det stort behov for bedret behandling til de med høyest risiko for tilbakefall og metastaser.
- Støtter beskrivelsen av pasientpopulasjonen i forslaget.
- Fagdirektør ved St. Olav har, etter det vi er kjent med, vedtatt gruppegodkjenning og fagdirektør ved OUS godkjent «off-label» godkjenning – det er åpenbart behov for beslutning som gir lik behandling ved de forskjellige helseforetakene.

Innspill 2 av 2 fra fagmiljø:

- Dagens behandling er hormonbehandling/ADT+strålebehandling.
- Det er klinisk bruk for metoden. Metoden vil bli brukt i tillegg til standard behandling. Studien viser markert OS samt metastasefri overlevelse for gruppa som fikk abirateron i tillegg.
- Støtter beskrivelsen av pasientpopulasjonen i forslaget.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

- På de sykehusene som er lengst fremme i behandling av prostatakreft er den foreslåtte metoden allerede etablert siden september i fjor.
- Komparatoren er å la flere pasienter dø av prostatakreft og det er hverken akseptabel eller forsvarlig. Det er ikke bare behov for metoden. Det er helt uforsvarlig å ikke bruke den.
- Metoden vil bli brukt i tillegg til annen behandling.
- Det bør ikke under noen omstendigheter bestilles eller gjøres en metodevurdering på denne indikasjonen. Abirateron (Abi) er av Beslutningsforum godkjent for to andre indikasjoner (ID2013_036). I disse indikasjonene forlenger Abi livet med hhv. 4,4 og 4,6 måneder (COU-AA-301 og 302 studiene). Prisen medikamentet ble godkjent på er mye høyere enn det medikamentet koster i dag. I nå foreslått vurdering er det snakk om å kurere mellom 9 og 13 % flere pasienter. Medikamentet koster mindre allerede i dag og som anført i forslaget kommer den til å god av patent og prisen til å falle med trolig > 90 %. Det er følgelig ingen som helst mulighet for at en metodevurdering kunne ført til noe annet resultat enn at Beslutningsforum godkjenner behandlingen. Ressursene som måtte brukes på en metodevurdering

NYE METODER

bør man spare seg. Behandling bør godkjennes direkte av fagdirektørene i Bestillerforum uten noe annen form for vurdering - akkurat som anmodet allerede umiddelbart etter at dataene ble lagt frem i september 2021 og som for øvrig mange norske sykehus allerede har implementert som standard.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene - nytt bruksområde endrer ikke dette.

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	Wolfgang Lilleby
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	OUS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Wll@ous-hf.no
Dato for innsending av forslag	24.01.2022

Opplysninger om metoden som foreslås

1. Forslagsstillerens tittel på forslaget:*

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

Kurativ behandling for pasienter med høyrisiko prostata kreft

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Innføring og bruk av abiraterone i kombinasjon med ADT og strålebehandling for høyrisiko prostatapasineter. RCT, Fase 3, i Lancet 2021 Des 23, ClinicalTrials.gov. Førsteforfatter Attard G. et al.

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

Studien viser markert økt overlevelse (OS) og lokal kontroll for denne pasientpopulasjonen i forhold til nåværende standard behandlingsregime.

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.*

Vi har god erfaring med dette medikamentet under andre behandlingsindikasjoner, godt tolerert. Medikamentet vil gå av patent i september 2022. Det foreligger ett generisk legemiddel godkjent fra EU allerede.

*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?)

Forslaget med abiraterone i opptil 2 år vil komme i tillegg til hormonbehandling (ADT i 2-3 år) og strålebehandling. ADT og strålebehandling er standard behandling i dag. Se punkt 2. for metode.

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:

Henvisning til «off-label» behandling ved OUS, godkjent av Fagdirektør ved OUS, og gruppesøknad godkjent av fagdirektør ved St Olav 08.11.21.

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:

Står oppført i nåværende handlingsprogram for prostata kreft.

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

☐ ☒

Angi eventuelt type strålekilde, utstyr og stråleeksponering:

Den nye metoden baserer seg kun på medikamentell behandling, men strålebehandling inngår som ledd i behandlingen av denne pasientgruppen.

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

Prostatakreft, i dette tilfellet prostatakreft med høyrisiko (2 av 3 risikofaktorer er T3, Gleason er lik eller større enn 8 og PSA >40) eller N1 situasjon.

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

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

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Stor risiko for spredning og dødelighet etter dagens retningslinjer.

Forventet effekt

Metastasefri overlevelse nådde ikke median nivå i forhold til kontrollgruppe i aktuell studie, se punkt 3. 6 års metastasefri overlevelse var 82% mot 69% i kontroll arm. Total overlevelse: mediant nivå ikke oppnådd i aktuell studie.

Sikkerhet og bivirkninger

Godt kjent medikament, brukt i mange år. Godt tolerert.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Rundt 300 pasienter i året i Norge med minst to risikofaktorer i høyrisikogruppen, se punkt 11. I tillegg på N1 situasjon med opptil 200 pasienter i året. LIS pris er [REDACTED] kroner pr i dag. Men medikamentet går av patent i september, som vil gi en vesentlig kostnadsreduksjon.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Krever ikke ekstra ressursbruk i helsetjenesten da de allerede inngår i kontrollopplegg.

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

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02437-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02437-5/fulltext).

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

Legemiddelfirmaet kommer ikke til å søke om godkjenning på denne indikasjonen av abiraterone fordi det snart går av patent.

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

Ikke relevant

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

Den aktuelle studien viser en markant bedring av metastasefri overlevelse og samlet overlevelse for denne pasientgruppen. Derfor viktig å få godkjent denne behandlingsindikasjonen så raskt som mulig. Allerede i dag er det ulik håndtering av denne pasientgruppen i Norge.

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.)

Ingen interessekonflikter.



Bestilling nr: ID2022_032

Tittel på bestillingen:

Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling, med eller uten tillegg av enzalutamid (Xtandi), til kurativbehandling av pasienter med høyrisiko prostata kreft.

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Den foreslåtte bruken av abirateron (i inntil 2 år) vil være som tillegg til hormonbehandling/ADT (androgen deprivation therapy) i 2-3 år og strålebehandling for pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakreft. Forslagstiller vurderer at behandlingen er aktuell for pasienter med høyrisiko prostatakreft (2 av 3 risikofaktorer er T3(Gleason er lik eller større enn 8 og PSA >40) eller hos pasienter i N1 situasjon). ADT og strålebehandling er standard behandling for denne pasientgruppen i dag.

Klinisk dokumentasjon:

Det foreligger resultater fra en metaanalyse basert på to RCT'er¹. Studiene er basert på STAMPEd protokollen² der pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakreft ble randomisert til ADT vs. ADT med abirateron og prednisolon (n=914) eller ADT vs. ADT med abirateron, prednisolon og enzalutamid (n=1060).

Primærendepunktet i metaanalysen var metastasefri overlevelse (MFS). Sekundære endepunkter var bl.a. total overlevelse, prostata kreftspesifikk overlevelse og progresjonsfri overlevelse.

Median oppfølgingstid var 72 måneder og det rapporteres at 82 % av pasientene som mottok abirateron i tillegg til standardbehandling var metastasefri mot 69 % av dem som ikke fikk abirateron (median MFS ikke nådd i noen av armene, HR= 0,53, 95% KI 0,44–0,64, p<0,0001) og 86 % av pasientene var fremdeles i live etter 6 år, mot 77 % uten tilleggsbehandling med abiraterone (median OS ikke nådd i noen av armene, HR=0,60, 95% KI 0,48–0,73, p<0,0001). Forfatterne konkluderer med at to år med abirateron i tillegg til standardbehandling for pasienter med høyrisiko ikke-metastatisk prostatakreft bør vurderes som ny standardbehandling.

Pasientantall:

Forslagstiller oppgir at rundt 300 pasienter i året er aktuelle for i høyrisikogruppen med minst to risikofaktorer. I tillegg antas det opptil 200 pasienter kan være aktuelle i N1 situasjonen.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Årskostnad Zytiga (abirateron): 439 131,5 NOK (maks. AUP, inkl. mva.)

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten, H-resept.

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Abirateron har vært tilgjengelig på det norske markedet siden 2011.

¹ [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02437-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02437-5/fulltext)

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00268476>



Patentfall på Zytiga er forestående, og minst tre generiske abirateron-preparater er innvilget markedsføringstillatelse (MT) i 2021³. Det er imidlertid ikke kjent når generisk abirateron eventuelt blir markedsført i Norge.

Abirateron er i dag ikke godkjent til bruk i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling, med eller uten tillegg av enzalutamid (Xtandi), til kurativbehandling av pasienter med høyrisiko prostata kreft. Janssen-Cilag, har p.t. ikke søkt det europeiske legemiddelbyrået (EMA) om utvidelse av indikasjonsområdet for Zytiga og det er ikke kjent hvorvidt dette er noe de planlegger å gjøre.

Leveringstid:

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Det foreligger relevant dokumentasjon fra kliniske studier som kan benyttes som grunnlag for effekt i en metodevurdering av abirateron ved det foreslåtte bruksområdet. Basert på denne studien bør det være mulig å gjennomføre en kost-nytte-analyse, som belyser hvorvidt merkostnaden ved tillegg av abirateron til dagens standardbehandling står i et rimelig forhold til mereffekten av behandlingen.

Følgende forhold bør imidlertid vurderes før det evt. bestilles en hurtig metodevurdering:

- Det er utfordringer knyttet til det forestående patentfallet på Zytiga. Janssen-Cilag har ikke søkt om indikasjonsutvidelse for Zytiga for det aktuelle bruksområdet, og det er ikke kjent om dette er noe som planlegges. Ved patentfall for Zytiga kan det virke mindre aktuelt at dette vil søkes om indikasjonsutvidelse. Det vil derfor ikke finnes noen leverandør som kan sende inn dokumentasjon og utarbeide nødvendige helseøkonomiske analyser ved denne typen off-label bruk. Det er heller ikke kjent når generisk abirateron vil introduseres på det norske markedet og hvordan dette potensielt vil påvirke prisnivået på abirateron,
- I forslaget henvises det til to konkrete kliniske studier. Det er uavklart om en metodevurdering kun skal baseres på disse studiene eller om det vil være behov for et bredere systematisk litteratursøk. Legemiddelverket har i dag ikke kapasitet eller nødvendig kompetanse til å utføre systematiske litteratursøk.
- Legemiddelverket har i dag kapasitetsutfordringer til å gjennomføre alle bestilte metodevurderinger. Hvis Legemiddelverket også skal gjennomføre hurtig metodevurderinger av legemidler uten MT/off-label bruk, bør Bestilleforum også vurdere hvilken prioritet disse oppdragene skal ha.

³ https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=abiraterone

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*:	ID2022_032
Metodens tittel:	Abirateron (Zytiga) - indikasjon V

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Daniel Ask
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	Prostatakreftforeningen
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	post@prostatakreft.no /22 53 55 35

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Nyere forskning viser svært gode resultater, med god overlevelse, ved kombinasjon av Zytiga, docetaxel og ADT. Vi erfarer at spesialisthelsetjenesten har god erfaring med bruken av disse metodene hver for seg, og at de tolereres godt av pasienter. Prostatakreftforeningen mener at denne metoden bør innføres og tilbys til alle aktuelle pasienter i Norge.

Nærmere informasjon om metoden og innspill til PICO*

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

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

Er metoden i bruk utenom kliniske studier i dag: 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: Metastatisk prostatakraft

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

Beskriv kortfattet: Prostatakraft er hetrogen kreftform. Hva som er effektiv behandling for en pasient med metastatisk prostatakraft, vil avhenge av den enkelte pasients forløp. Det er derfor viktig at det legges til rette for individuell behandling av den enkelte pasient.

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:

Forskning viser at trippel-kombinasjonen gir god overlevelse og livskvalitet. Denne behandlingsmetoden tolereres godt av de fleste menn, og gir få bivirkninger. Kreftlegene i Norge har god erfaring med behandlingsmetodene beskrevet i innspillet. Det er viktig at en ny metode som dette som har et godt forskningsbelegg fases raskt inn, slik at aktuelle pasienter får den beste behandlingen tilgjengelig.

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 innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_032 Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling, med eller uten tillegg av enzalutamid (Xtandi), til kurativbehandling av pasienter med høyrisiko prostata kreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	ADT+strålebehandling. Dette er suboptimal behandling til de med høyest risiko (f.eks de med lymfeknutemetastaser). Tillegg av abiraterone er et viktig bidrag til å minke risiko for utvikling av metastaser og død av sykdommen.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Klinisk er det stort behov for bedret behandling til de med høyest risiko for tilbakefall og metastaser. Fagdirektør ved St. Olav har vedtatt gruppegodkjenning (trodde dette måtte skje inter-regionalt), fagdirektør OUS godkjent «off-label» godkjenning, åpenbart behov for beslutning som gir lik behandling ved de forskjellige helseforetakene.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Stiller meg bak Lilleby
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Kreftavdelingen	Christian Ekanger, Overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_032 Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling, med eller uten tillegg av enzalutamid (Xtandi), til kurativbehandling av pasienter med høyrisiko prostata kreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Hormonbehandling/ADT; dvs (Zoladex/Bicalutamid) + Strålebehandling
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er klinisk bruk for metoden. Metoden vil brukt i tillegg til standard behandling som er ADT+Strålebehandling. Studien viser markert OS samt metastasefri overlevelse for gruppa som fikk Abiraterone i tillegg.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Nei, ikke utover det som står i innspel.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei.
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	Nei.

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger universitetssjukehus	Avd for blod- og kreftsykdommer	Maria Nyre Vigmostad Overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_032 Abirateron (Zytiga) i kombinasjon med stråle- og hormonbehandling, med eller uten tillegg av enzalutamid (Xtandi), til kurativbehandling av pasienter med høyrisiko prostata kreft	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	På de sykehusene som er lengst fremme i behandling av prostatakreft er den foreslåtte metoden allerede etablert behandling siden september i fjor. Det er ikke aktuelt med noe komparator for en metodevurdering fordi det ikke skal gjøres en metodevurdering. Komparatoren er å la flere pasienter dø av prostatakreft og det er hverken akseptabel eller forsvarlig
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er ikke bare behov for metoden. Det er helt uforsvarlig å ikke bruke den. Metoden vil bli brukt i tillegg til annen behandling.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Trolig korrekt estimert i forslaget!
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Det bør ikke under noen omstendigheter bestilles eller gjøres en metodevurdering på denne indikasjonen. Abiraterone er av beslutningsforum godkjent for to andre indikasjoner (ID2013_036). I disse indikasjoner forlenger Abi livet med hhv. 4,4 og 4,6 måneder (COU-AA-301 og 302 studiene). Prisen medikamentet ble godkjent på er mye høyere enn det medikamentet koster i dag. I nå foreslått vurdert indikasjon er det snakk om

	å kurere mellom 9 og 13 % flere pasienter. Medikamentet koster mindre allerede i dag og som anført i søknaden kommer den til å god av patent og prisen til å falle med trolig > 90 %. Det er følgelig ingen som helst mulighet for at en metodevurdering kunne ført til noe annet resultat enn at beslutningsforum godkjenner behandlingen. Ressursene som måtte brukes på en metodevurdering bør man spare seg. Behandling bør godkjennes direkte av fagdirektørene i bestillerforum uten noe annen form for vurdering akkurat som anmodet av undertegnede allerede umiddelbart etter at dataene ble lagt frem i september 2021 og som for øvrig mange norske sykehus allerede har implementert som standard.
--	---

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Sykehuset Innlandet Gjøvik	Onkologisk avdeling	Daniel Heinrich, overlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_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.).

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:

Annet bruk endrer ikke finansieringsansvaret

Saksnummer 074-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_047 Vutrisiran til behandling av arvelig (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR) (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: injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.
- Arvelig (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR) er en sjelden, arvelig, genetisk sykdom. Avleiringer av feilfoldede transthyretin (TTR)-proteiner forstyrrer funksjonen til ulike vev og organer, inkludert nerver, hjertet, GI-trakt, øyne, nyrer og sentralnervesystemet. Den progressive opphopningen av TTR fører på sikt til organsvikt og død.
- Symptomer opptrer som regel fra 50-60 års alder. Gjennomsnittlig levetid etter diagnose er 7-12 år.
- Vutrisiran angriper og hindrer messenger RNA (mRNA) og blokkerer produksjonen av transthyretin (TTR)-protein. Dette kan gi mindre TTR i vevet og kan gjenopprette vevets opprinnelige funksjon.
- Identifisert to kliniske fase III studier estimert avsluttet hhv. mai 2024 og juni 2025.
- Det er vurdert et annet virkestoff for liknende indikasjon - [ID2019_038](#) (Tafamidis – til behandling av transthyretin amyloidose hos voksne med kardiomyopati). Besluttet ikke innført.
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kardial amyloidose har vært alvorlig underdiagnostisert. Ingen vet full størrelse av pasientpopulasjon, ifølge innspillet er det høyeste anslaget man har sett 7 % av den eldre befolkning. Uansett er nok kardial amyloidose ikke lenger å betrakte som sjelden (blant eldre). Arvelig undergruppe av TTR-kardial amyloidose, dvs med påvist mutasjon i TTR-genet, har omtrent ikke vært oppdaget i Norge. Både lav reell forekomst av TTR-mutasjoner i Norges befolkning og lav genotyping kan tenkes å bidra. I Sverige er situasjonen annerledes, hovedsakelig men ikke bare drevet av en der meget utbredt «Skellefteå-mutasjon». Det er uansett grunn til å mistenke at TTR-mutasjon er underdiagnostisert i Norge, uten at vi kan vite det.

Etablert behandling: Standard hjertesviktbehandling.

Komparator: Kan være standard hjertesviktbehandling og tafamidis (ikke innført).

Plass i norsk klinisk praksis: Det er klinisk behov for metoden og den vil bli brukt i tillegg til dagens behandling. Stoffet administreres s.c. hver 3.måned.

Pasientpopulasjon i Norge: Hvis indikasjonen for metoden kun vil gjelde arvelig undergruppe så vil pasientpopulasjonen bli meget liten. Ellers vil den bli 10-100 ganger større. Studien inkluderer fra begge grupper. I den grad mortalitet trekkes frem, bør den knyttes til kardial affeksjon, heller enn polyneuropati.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Etablert behandling: Dagens behandling er symptomatisk for nevropatien (smerter, impotens, arrytmie, vannlatingsforstyrrelser).

NYE METODER

Plass i norsk klinisk praksis: Det er klinisk behov for metoden. Finnes egentlig ingen etablert og godkjent behandling i dag (Tafamidis er ikke innført). På sikt vil det være viktigst om dette medikamentet har effekt på kardiomyopati siden det har størst betydning for levetid. Nevropati er dog en alvorlig og plagsom manifestasjon av sykdommen.

Pasientpopulasjon i Norge: Det er få pasienter med den arvelige formen påvist i Norge. Og i hovedsak pasienter som opprinnelig kommer fra land utenfor nord-Europa.

Andre forhold: Usikkert hvorfor dette bare er prøvd ut på arvelig nevrologi siden Helios B (studie) inkluderer kardiomyopati ved både ervervet og arvelig form.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringen vil bli plassert hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Vutrisiran til behandling av hereditær (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR)

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).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
N07XX

Virkestoffnavn:
vutrisiran

Handelsnavn:

Legemiddelform:
Injeksjonsvæske,
oppløsning i ferdigfylt
sprøyte

MT-søker/innehaver:
Alnylam Pharmaceuticals
(1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Nevrologi

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

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).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hereditær (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR) er en sjelden, arvelig, genetisk sykdom. Avleiringer av feilfoldede transthyretin (TTR)-proteiner forstyrrer funksjonen til ulike vev og organer, inkludert nerver, hjertet, GI-trakt, øyne, nyrer og sentralnervesystemet. Den progressive opphopningen av TTR fører på sikt til organsvikt og død. Sykdommen viser seg på ulike måter, avhengig av hvilke mutasjoner i TTR-gener pasienten har og hvilke organer som primært rammes av avleiring. Hjertet og perifere nerver rammes ofte, noe som fører til henholdsvis kardiomyopati og nevropatier. Etter diagnose er gjennomsnittlig levetid 7-12 år. Symptomer opptrer som regel fra 50-60 års alder. Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden, da det er svært få påviste tilfeller i Norge. Det er ca 50 000 pasienter med den hereditære varianten på verdensbasis. Sykdommen er mer vanlig i noen deler av Portugal, Sverige og Japan (2-5).

Dagens behandling

Det er ingen nasjonale retningslinjer for behandling av transthyretin amyloidose, hverken ved kardiomyopati eller polyneuropati. Den siste oppdaterte veilederen for behandling av amyloidose ble publisert av Den Norske Legeforening i 2016 (2). Den beskriver levertransplantasjon som førstelinjebehandling. Tafamadis og inotersen er markedsførte i Norge for transthyretin amyloidose polyneuropati, men ikke innført av Nye Metoder, derfor er bruken usikker (6,7).

Virkningsmekanisme	Vutrisiran angriper og hindrer messenger RNA (mRNA) og blokkerer produksjonen av transthyretin (TTR)-protein. Dette kan gi mindre TTR i vevet og kan gjenopprette vevets opprinnelige funksjon (8).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av voksne med hereditær transthyretin amyloidose (8)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ 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 to kliniske studier, hvor begge er randomiserte, kontrollerte fase III-studier

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne over 18 år med hATTR (n=164)	Vutrisiran (s.c)	Patrisiran (i.v)	Endring fra baseline i Modified Neurology Impairment Score +7	NCT03759379 HELIOS-A Fase III	Estimert avsluttet mai 2024
Voksne over 18 år med ATTR kardiomyopati (n=655)	Vutrisiran 25 mg (s.c) hver tredje måned	Placebo	Død uansett årsak og frekvensen av kardiovaskulære hendelser	NCT04153149 HELIOS-B Fase III	Estimert avsluttet juni 2025

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2018_033, ID2018_065, ID2018_062, ID2019_038
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1)

4. Referanser

- 1 Specialist Pharmacy Service, NHS. *Vutrisiran*. 11. Januar 2021. <https://www.sps.nhs.uk/medicines/vutrisiran/>
2. Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose . *Legeforeningen* . 2016. <https://www.legeforeningen.no/contentassets/830ca1e1e1f747ef90df5d0b047ef557/veileder-for-diagnostikk-og-behandling-av-amyloidose-160912.pdf>
3. Hjerteforum - Hvorfor og hvordan påvise amyloidose. *Legeforeningen*. 2021. <https://www.legeforeningen.no/contentassets/3b48d01fe42340b7b4580d4e49aea3c0/hjerteforum-2.2021-9-hvorfor-og-hvordan-pavise-amyloidose-i-hjertet.pdf>.
4. Hereditary Amyloidosis. *Amyloidosis Foundation*. <http://amyloidosis.org/facts/familial/#attr-amyloidosis>.
5. MA, Gertz. Am J Manag Care. *Hereditary ATTR amyloidosis: burden of illness and diagnostic challenges*. Juni 2017. (7 Suppl):S107-S112. PMID: 28978215..
6. Nye Metoder - ID2018_062 Tafamidis (Vyndaqel). 2018. <https://nyemetoder.no/metoder/tafamidis-vyndaqel>
7. Nye Metoder - ID2018_033 Inotersen (Tegsedi). 2018. <https://nyemetoder.no/metoder/inotersen-tegsedi>
8. Drugs.com. *Vutrisiran FDA Approval Status*. 27. juli 2021. <https://www.drugs.com/history/vutrisiran.html>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_047 Vutrisiran til behandling av hereditær (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Standard hjertesviktbehandling Standard hjertesviktbehandling, og tafamidis (avslått)
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja Tillegg En behandling som dokumenterer overlevelsesgevinst vil få sentral betydning. Studien som skal avklare det, inkluderer til 1.1.2025 og forventes i løpet av 2025.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Hvis kun arvelig undergruppe: meget liten. Ellers 10x – 100x større, og studien inkluderer fra begge grupper.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	I den grad mortalitet trekkes frem, bør den knyttes til kardial affeksjon, heller enn polyneuropathi.
For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Hjerteavdelingen	Einar Skulstad Davidsen Overlege

Tilleggsinformasjon (Einar Skulstad Davidsen) 23. mars 2022:

Kardial amyloidose har vært alvorlig underdiagnostisert. Det bedrer seg, men det er selvfølgelig ingen som vet isfjellets fulle størrelse. Det høyeste anslaget jeg har sett, er 7 % av den eldre befolkning. Uansett er nok kardial amyloidose ikke lenger å betrakte som sjelden (blant eldre).

Blant de to amyloidose-formene som rammer myokardiet, AL (immunoglobulin-lettkjede, som monoklonal fetter av myelomatosen) og TTR (transthyretin) er det TTR det gjelder her. AL har mye kortere overlevelse ubehandlet enn TTR.

Transthyretin-proteinet kan utfelle:

- av uvisst årsak «sporadisk, villtype-»
- pga mutasjon. Transthyretin er ett protein, kodet fra *ett* gen (TTR).

Det er det siste punktet som er *arvelig* TTR-kardiamyloidose.

Arvelig undergruppe av TTR-kardiamyloidose, dvs med påvist mutasjon i TTR-genet, har omtrent ikke vært oppdaget i Norge. Både lav reell forekomst av TTR-mutasjoner i Norges befolkning og lav genotyping kan tenkes å bidra. Allerede i Sverige er situasjonen annerledes, hovedsakelig men ikke bare drevet av en der meget utbredt «Skellefteå-mutasjon». Det er uansett grunn til å mistenke at TTR-mutasjon er underdiagnostisert i Norge, uten at vi kan vite det.

I den grad jeg har oversikt over tykkveggede pasienter i helseregionen, har vi 1 (kanskje 2, ikke ferdig utredet små familier). Jeg har i den senere tid henvist noen med rimelig sikker TTR-amyloidose utfra TTE og NMRI/Tc-scint til genotyping, foreløpig uten påviste mutasjoner.

Tafamidis til sammenlikning har i 1 studie vist økt overlevelse i både arvelig og sporadisk TTR-kardiamyloidose.

Vutrisiran har fase-3-studie med bl a OUS som deltaker, også for TTR-kardiamyloidose uansett genstatus, slik jeg forstår det. Inklusjon pågår til 2025. Dokumentert behandlingseffekt er hittil for serumkonsentrasjon og nevrologiske parametre. Stoffet administreres s.c. hver 3.måned.

Vurdering:

Det er ikke overlevelsedata om nytten av vutrisiran ved kardial amyloidose. De er forventet godt ute i 2025.

Det er litt om hverandre mellom arvelig og annen transthyretin-kardiamyloidose, og det vil ha 10x til 100x betydning for potensiell populasjon. Søknaden nå gjelder bare den lille arvelig-gruppen, og er tallmessig derfor av begrenset betydning.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

<i>Metode: ID2022_047: Vutrisiran til behandling av hereditær (arvelig) transthyretin amyloidose (hATTR)</i>	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	- Tafamides har markedsføringstillatelse, men ikke godkjent av Nye metoder. Meldt inn i 2018, men foreløpig venter man angivelig på mer dokumentasjon. Kan ev skrives ut på H-resept etter søknad til helseforetaket. Ukjent hvor mange som får dette i Norge. - Behandlingen er ellers symptomatisk for nevropatien (smerter, impotens, arrytmi, vannlatingsforstyrrelser) - Komparator er vel symptomatisk behandling
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	- Det er klinisk behov for metoden - Egentlig ingen etablert og godkjent behandling i dag-se over. - På sikt vil det være viktigst om dette medikamentet har effekt på kardiomyopati siden det har størst betydning for levetid. Nevropatien er dog en alvorlig og plagsom manifestasjon av sykdommen.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ukjent. Få med den hereditære formen påvist i Norge. Og i hovedsak pasienter som opprinnelig kommer fra land utenfor nord-Europa
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Nei. Men usikkert hvorfor dette bare er prøvd ut på hereditær nevropati siden Helios B inkluderer kardiomyopati ved både ervervet og arvelig form

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	nei
--	-----

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
OUS	Nevrologisk	Kristin Ørstavik, seksjonsoverlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt legemiddel mot sjelden sykdom. Parenteral bruk. Finansiering hos RHF-ene

Saksnummer 075-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_048 Sutimlimab (Enjaymo) til behandling av hemolyse ved kuldeagglutinin sykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos EMA. Har MT i USA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Infusjonsvæske, oppløsning.
- Sutimlimab er et humanisert anti-C1s monoklonalt antistoff som binder seg til C1s og hemmer klassisk komplementaktivering og dermed hemolyse (at blodlegemene klumper seg sammen og ødelegges).
- Kuldeagglutinin sykdom (CAD) er en sjelden kronisk sykdom som er en undergruppe av autoimmun hemolytisk anemi. Tilstanden gjør at pasientene blir anemiske og får sirkulasjonsforstyrrelser. I seg selv er ikke tilstanden forbundet med signifikant redusert forventet levetid.
- Det foreligger ingen nasjonale retningslinjer for behandling av CAD og anbefalte behandlingsalternativer er å regne som utprøvende behandling.
- Det er oppgitt at 150 personer i Norge lever med sykdommen.
- Identifisert to fase III-studier som er avsluttet (resultater/foreløpige resultater foreligger).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF: Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF: Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dagens behandling: B-cellerettet behandling er etablert som førstelinjebehandling ved CAD. Det kan være monoterapi med rituksimab eller helst kombinasjonsbehandling med bendamustin eller fludarabin. Rituksimab i kombinasjon med kortikosteroider anbefales ikke. Klinisk behov: Pasienter som ikke kan få kjemoimmunterapi som anført eller ikke responderer på kjemoimmunterapi kan ha behov for alternativ behandling. Det er dessuten situasjoner hvor man raskt trenger å kunne kontrollere hemolysen og det ikke er tid til å avvente effekten av kjemoimmunterapi; f.eks. i forbindelse med kirurgi eller akutte infeksjoner der hemolysen regelmessig aksentueres kraftig. Pasientpopulasjon: Beregnet prevalens for CAD i Norge er 20/ 1 million. Viser til artikkel (se innspill).

Helse Midt Norge RHF: Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer/handlingsprogrammer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt legemiddel mot sjelden sykdom til parenteral bruk. Finansiering plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Sutimlimab til behandling av hemolyse ved kuldeagglutinin sykdom (CAD)

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 er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (2). Metoden har MT i USA (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA55

Virkestoffnavn:
sutimlimab

Legemiddelform:
Infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Sanofi
(1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Blodsykdommer

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- ☒ Klinisk effekt relativ til komparator
☒ Sikkerhet relativ til komparator
☒ Kostnader / Ressursbruk
☐ Kostnadseffektivitet
☐ Juridiske konsekvenser
☐ Ethiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kuldeagglutinin sykdom (CAD) er en sjelden kronisk sykdom som er en undergruppe av autoimmun hemolytisk anemi (3). CAD er komplementavhengig klassisk aktiveringsvei mediert (4). Tilstanden forårsaker at B-cellene produserer et antistoff, som ved temperaturer lavere enn 37 grader binder seg til overflaten på røde blodlegemer. Dette medfører at blodlegemene klumper seg sammen og ødelegges (hemolyse)(5). Pasientene blir derfor anemiske og får sirkulasjonsforstyrrelser. CAD kan deles inn i primær CAD og sekundær CAD. Ved den primære formen er det ikke påvist noen tilgrunnliggende sykdom, mens den sekundære formen oppstår sekundært til annen klinisk sykdom (6). Selv om tilstanden kan være forårsaket av alvorlige sykdommer, er CAD i seg selv ikke forbundet med signifikant redusert forventet levealder. I tilfeller der CAD er forbundet med infeksjonssykdommer er det ofte tilstanden er asymptomatisk (3).

CAD utvikler seg typisk hos individer mellom 40 og 80 år, og forekommer hyppigst hos eldre individer. 150 personer i Norge lever med kronisk kuldeagglutinin sykdom (CAD) (5).

Dagens behandling

Det foreligger ingen nasjonale retningslinjer for behandling av CAD og anbefalte behandlingsalternativer er å regne som utprøvende behandling. Pasienter med denne tilstanden er anbefalt å unngå eksponering spesielt av hode, ansikt og ekstremiteter til kulde. Rituximab anbefales som førstelinjebehandling av kuldeagglutinin sykdom (6). Rituximab kan kombineres med kjemoterapimidlene fludarabin eller bendamustin eller med prednison. Selv om pasienter stort sett reagere godt på rituximab, er tilbakefall vanlig. Rituximab kan også brukes ved behandling av tilbakefall (3;6).

Ved milde symptomer eller ved tilfeller der hemolysen ser ut til å avta av seg selv, er det vanligvis ikke nødvendig med behandling. Asymptomatiske pasienter med CAD behandles typisk med støttende tiltak som f.eks. unngå kulde, vitamin B12 og folsyretilskudd, og om nødvendig transfusjoner (3)(6).

Virkningsmekanisme	Sutimlimab er et humanisert anti-C1s monoklonalt antistoff som binder seg til C1s og hemmer klassisk komplementaktivering og dermed hemolyse i CAD (2)
Tidligere godkjent indikasjon	
Mulig indikasjon	Sutimlimab til behandling av hemolyse ved primær kuldeagglutinin sykdom (CAD) hos voksne pasienter (1)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ 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 to fase III studier. Merk at populasjonen i de to studiene er forskjellig.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter 18 år og eldre med primær CAD som har mottatt minst én dokumentert transfusjon innen 6 måneder etter registrering N = 20	sutimlimab	Ingen	Del A: Andel deltagere med respons ¹ . Del B: Antall deltagere med behandlingsrelaterte bivirkninger (AE) og alvorlige AE (SAE)	NCT03347396 CARDINAL Fase III	Avsluttet Resultater foreligger her .
Pasienter 18 år og eldre med primær CAD som ikke nylig har mottatt transfusjon N=42	sutimlimab	Placebo	Del A: Andel deltagere med respons ² . Del B: Antall deltagere med Behandlingsrelaterte bivirkninger (AE) og alvorlige AE (SAE)	NCT03347422 CADENZA, Fase III	Avsluttet Foreløbige resultater foreligger her .

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 (1;7).

¹ A participant who meets all of the following criteria will be considered a responder: who did not receive a blood transfusion from Week 5 through Week 26 (end of treatment) and did not receive treatment for cold agglutinin disease (CAD) beyond what is permitted per protocol. Additionally the participant's hemoglobin (Hgb) level must meet either of the following criteria: Hgb level greater than or equal to ($\geq$) 12 gram per deciliter (g/dL) at the treatment assessment endpoint, or Hgb increased $\geq$ 2 g/dL from baseline (defined as the last Hgb value before administration of the first dose of study drug) at treatment assessment endpoint.

² A participant will be considered a responder if he or she did not receive a blood transfusion from Week 5 through Week 26 (EOT) and did not receive treatment for primary cold agglutinin disease (CAD) beyond what is permitted per protocol. Additionally, the participant's hemoglobin (Hgb) level must meet the following criterion: Hgb increase greater than or equal to ($\geq$) 1.5 gram per deciliter (g/dL) from baseline (defined as the last Hgb value before administration of the first dose of study drug)

4. Referanser

1. Specialist Pharmacy Service NHS. Sutimlimab[lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/sutimlimab/>
2. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation. 2016. EMA/COMP/68353/2016.
3. National Organization for Rare Disorders. Cold Agglutinin Disease[lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://rarediseases.org/rare-diseases/cold-agglutinin-disease/>
4. Berentsen S, Roth A, Randen U, Jilma B, Tjonnfjord GE. Cold agglutinin disease: current challenges and future prospects. J Blood Med 2019;10:93-103.
5. Oslo universitetssykehus. Forsket seg frem til behandling av kronisk kuldeagglutinin sykdom[lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://oslo-universitetssykehus.no/om-oss/nyheter/forsket-seg-frem-til-behandling-av-kronisk-kuldeagglutinin-sykdom>
6. Indremedisinen. Autoimmun hemolytisk anemi[lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://indremedisinen.no/2020/12/autoimmun-hemolytisk-anemi/>
7. NIHR Innovation Observatory. Sutimlimab: Primary cold agglutinin disease 2018. Evidence Briefing NIHRIO ID: 21726.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_048: Sutimlimab til behandling av hemolyse ved kuldeagglutinin sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	B-cellerettet behandling er etablert som førstelinjebehandling ved CAD. Det kan være monoterapi med rituksimab eller helst kombinasjonsbehandling med bendamustin eller fludarabin. Rituksimab i kombinasjon med kortikosteroider anbefales ikke.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Pasienter som ikke kan få kjemoimmunterapi som anført eller de ikke responderer på kjemoimmunterapi kan ha behov for alternativ behandling. Det er dessuten situasjoner hvor man raskt trenger å kunne kontrollere hemolysen og det ikke er tid til å avvente effekten av kjemoimmunterapi som tar måneder før effekt kom; f.eks. i forbindelse med kirurgi eller akutte infeksjoner der hemolysen regelmessig aksentueres kraftig.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vi har beregnet prevalensen for CAD i Norge til 20/ 1 million (Berentsen et al. Blood 2020)
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Berentsen et al, Blood 2020 gir en meget god oversikt over sykdommen og behandlingsalternativer.

Berentsen S, Barcellini W, D'Sa S, Randen U, Tvedt THA, Fattizzo B, Haukås E, Kell M, Brudevold R, Dahm AEA, Dalgaard J, Frøen HM, Hallstensen RF, Jæger PH, Hjorth-Hansen H, Malecka A, Oksman MJ, Rolke J, Sekhar M, Sørbø JH, Tjønnfjord E, Tsykunova G, **Tjønnfjord GE**. Cold agglutinin disease revisited: A multinational, observational study of 232 patients. *Blood* 2020;136(4):480-8

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo universitetssykehus	Avdeling for blodsykdommer	Geir E. Tjønnfjord Avdelingsleder og professor

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_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 finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☒

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

Nytt legemiddel mot sjelden sykdom til parenteral bruk. Finansiering plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 076-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_049 Ganaxolon til behandling av epileptiske anfall ved syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: Mikstur, suspensjon.
- Ganaxolon er en syntetisk analog av allopregnanolon, som stimulerer GABAA-reseptorer. Dette reduserer elektrisk aktivitet i hjernen, og kan dermed redusere epileptiske anfall.
- Syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel er en sykdom som skyldes ulike mutasjoner i CDKL5-genet, som fører til mangel på CDKL5-protein, som er nødvendig for normal utvikling og funksjon av hjernen. Sykdommen karakteriseres av epileptiske anfall og forsinket psykomotorisk og kognitiv utvikling.
- Det finnes ikke spesifikk behandling for sykdommen i dag.
- Det er anslått at 1 av 40 000-60 000 fødte barn har CDKL5-mutasjon, som tilsier at det i snitt blir født ett barn med sykdommen i Norge hvert år.
- Identifisert en klinisk randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert fase III-studie estimert avsluttet i oktober 2021.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dagens behandling: Vanlige brukte AED (antiepileptika) som ikke er spesifikke for CDKL5-mangel. Regner med at medikamentet vil bli sammenlignet med konvensjonelle AED.

Klinisk behov: Liten pasientgruppe. Gruppen genetiske epilepsier vil trolig komme til å omfatte et økende antall tilstander som følge av bedre diagnostikk. Spesifikk behandling vil kunne erstatte AED i enkelt-tilfeller. Pasientpopulasjon: Forventet liten pasientpopulasjon (prevalens ca 1:40 000 nyfødte).

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 retningslinjer eller handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 01.05.2022. Legemiddel mot sjelden tilstand av epilepsi.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Ganaksolon til behandling av epileptiske anfall ved syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel

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 legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom). (1, 2)

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: N03AX

Virkestoffnavn: ganaksolon

Handelsnavn:

Legemiddelform:
mikstur, suspensjon

MT-søker/innehaver:
Marinus Pharmaceuticals
Emerald Limited (2)

1.3 Metodetype

- ☒
- Legemiddel
-
- ☐
- Annet:

1.4 Tag (merknad)

- ☐
- Vaksine
-
- ☐
- Avansert terapi (gen-/celleterapi)
-
- ☐
- Medisinsk stråling
-
- ☐
- Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
-
- ☐
- Annet:

1.5 Finansieringsansvar

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

1.6 Fagområde

Nevrologi

1.7 Bestillingsanbefaling

Metodevurderinger

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

Kommentar:

1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

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

Kommentar:

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslers. Metodevarslers som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslers og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsok.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

CDKL5 (syklinavhengig kinaselignende 5)-mangel er en sykdom som skyldes ulike mutasjoner i *CDKL5*-genet, som fører til mangel på CDKL5-protein, som er nødvendig for normal utvikling og funksjon av hjernen. Sykdommen karakteriseres av epileptiske anfall og forsinket psykomotorisk og kognitiv utvikling. De epileptiske anfallene starter vanligvis innen tre måneders alder, og responderer ofte dårlig på antiepileptisk behandling. Andre symptomer er dårlig øyekontakt, pusteproblemer, søvnproblemer og fordøyelsesproblemer. De fleste *CDKL5*-mutasjonene er ikke arvelige, men spontane mutasjoner. Det er anslått at 1 av 40 000-60 000 fødte barn har *CDKL5*-mutasjon, som tilsier at ett barn blir født med sykdommen i Norge hvert år i gjennomsnitt. *CDKL5*-genet er lokalisert på X-kromosomet, og er dermed vanligere hos kvinner enn menn, men vanligvis mer alvorlig hos menn (3, 4).

Dagens behandling

Det finnes ikke i dag spesifikk behandling for sykdommen. Epilepsien vil behandles etter generelle retningslinjer. Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for epilepsi oppdatert i 2020 (5). Ulike epilepsilegemidler kan gis som monoterapi eller i kombinasjon. Ketogen (fettrik) diett kan også forsøkes, samt vagusnervestimulering eller kirurgi der man forsøker å fjerne det epileptiske fokus, det vil si der de epileptiske anfallene har sitt utgangspunkt.

Virkningsmekanisme	Ganaksolon er en syntetisk analog av allopregnanolon, som stimulerer GABAA-reseptorer. Dette reduserer elektrisk aktivitet i hjernen, og kan dermed redusere epileptiske anfall (6).
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Behandling av epileptiske anfall ved syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel hos pasienter fra 2 - 21 år (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 én klinisk randomisert, dobbelblindet og placebokontrollert studie

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter i alderen 2 – 21 år med bekreftet <i>CDKL5</i> -mutasjon som har epileptiske anfall n = 102	Ganaksolon suspensjon 3 ganger daglig i 17 uker i tillegg til standard behandling	Placebo i tillegg til standard behandling	Prosentvis endring i 28-dagers anfallsfrekvens	NCT03572933 , MARIGOLD fase 3	Estimert avsluttet oktober 2021

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst to relevante metodevarsler (1, 7).

4. Referanser

1. Ganaxolone, Specialist Pharmacy Service [oppdatert 17.09.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ganaxolone/#:~:text=ganaxolone>
2. CHMP Agenda, EMA [Publisert 24.01.2022]. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-24-27-january-2022-meeting_en.pdf
3. Jakimec M. et al. CDKL5 deficiency disorder – a complex epileptic encephalopathy. Brain Sci. 2020 Feb; 10(2): 107
4. Olson HE. et al. Cyclin-dependent kinase-like 5 (CDKL5) deficiency disorder: clinical review. Pediatr Neurol. 2019 Aug; 97: 18–25.
5. Epilepsi - Kunnskapsbasert retningslinje om epilepsi, Helsebiblioteket [oppdatert 11.11.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/nevrologi/epilepsi-kunnskapsbasert-retningslinje-om-epilepsi>
6. European Medicines Agency. Orphan designation for the treatment of CDKL5 deficiency disorder. Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3192224>
7. Ganaxolone for treating seizures caused by CDKL5 deficiency disorder in people 2 years and over (ID3988) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10948). [oppdatert 31.01.2022; lest 08.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10948/documents>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_049 Ganaksolon til behandling av epileptiske anfall ved syklinavhengig kinaselignende 5 (CDKL5)-mangel	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Vanlige brukte AED (antiepileptika) som ikke er spesifikke for CDKL5-mangel. Regner med at medikamentet vil bli sammenlignet med konvensjonelle AED
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Liten pasientgruppe. Gruppen genetiske epilepsier vil trolig komme til å omfatte et økende antall tilstander som følge av bedre diagnostikk. Spesifikk behandling vil kunne erstatte AED i enkelt-tilfeller.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Forventet liten pasientpopulasjon (prevalens ca 1:40 000 nyfødte)
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland uiversitetssjukehus	Barne- og ungdomsklinikken	Aanen Aarli Seksjonsoverlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_049

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2022 NEI ☐

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

Legemiddel mot sjelden tilstand av epilepsi

Saksnummer 077-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Beslutningsforum har tidligere besluttet å innføre legemidlet ([ID2018_130](#) til moderat til alvorlig plakkpsoriasis). Legemiddelet er også under metodevurdering ([ID2021_095](#) til aktiv psoriasisartritt). Andre metoder til samme indikasjon: f.eks [ID2016_064](#) (Ustekinumab).
- Legemiddelform: Intravenøs infusjon, subkutan injeksjon via injektor.
- Risankizumab er en interleukinhemmer.
- Crohns sykdom er en kronisk betennelsessykdom som kan ramme alle deler av mage-tarmkanalen.
- Sykdommen kureres ikke med medisiner eller kirurgi. Hensikten med behandlingen er å dempe symptomene og sykdomsaktiviteten.
- Forekomsten i Norge er knapt 200 pr 100.000 innbyggere. Det er ca. 7 nye tilfeller per 100.000 per år, høyest i aldersgruppen fra 20-30 år.
- Identifisert fire fase III-studier hvorav to er avsluttet (publisering forventes 2. kvartal 2022), en er estimert avsluttet i 2023 og en i 2026.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dagens behandling: Biologisk etablert behandling ved moderat til alvorlig Crohns sykdom: infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab. Risankizumab er aktuell etter biologisk førstelinjebehandling (infliximab, adalimumab), og vi foreslår ustekinumab som komparator i metodevurdering. Plass i norsk klinisk praksis: Crohns sykdom rammer unge voksne og er ofte beheftet med komplikasjoner (striktur, fistel, abscess). En betydelig andel av pasientene responderer ikke eller mister respons på dagens etablerte biologiske behandling. Det er dermed et klart behov for et medikament som risankizumab med en annen virkningsmekanisme. Risankizumab vil kunne få en viktig rolle som andre- eller tredjevalg av biologiske medikamenter i klinisk praksis.

Pasientpopulasjon i Norge: Omlag 30% av Crohns pasientene har indikasjon for biologisk behandling. Kanskje 10-15% vil over tid kunne få behov for et nytt biologisk behandlingstilbud (etter primær – og sekundær behandlingssvikt).

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer eller handlingsprogram påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene fra 1.1.2019. Ny indikasjon som ikke endrer finansieringsansvar.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom

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) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AX18

Virkestoffnavn:
risankizumab

Handelsnavn: Skyrizi

Legemiddelform:
intravenøs infusjon,
subkutan injeksjon via
injektor

MT-søker/innehaver:
AbbVie (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ 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 | ☐ 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 metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Crohns sykdom er en kronisk betennelsessykdom som kan ramme alle deler av mage-tarmkanalen fra leppene til endetarmsåpningen (anus). Den vanligste delen av tarmsystemet som er påvirket, er overgangspartiet mellom tynntarmen og tykktarmen. Betennelsen kan gå gjennom hele tarmveggen, fra slimhinnen og til utsiden av tarmen. Det betente området blir rødt, hovent, smertefullt, og det kan blø. Ved betennelser vil det dannes arrvev, noe som kan føre til at det blir trange partier i tarmen. De angrepne områdene kan ikke lenger opprettholde sine normale funksjoner, noe som kan føre til diaré. Siden tarmen får trange partier som føden skal passere, kan det medføre smerter.

Et annet typisk trekk ved sykdommen er at den har en tendens til å danne kanaler, såkalte fistler, fra tarmen og til andre organer som urinblæren, skjeden, andre deler av tarmen eller til huden. Fistler i sin tur disponerer for bakterielle infeksjoner og bylldannelser (abscesser). Årsaken til sykdommen er ukjent. Det antas at tilstanden skyldes en kombinasjon av miljømessige, immunologiske og bakterielle faktorer hos personer som er genetisk disponerte. Det er hittil ikke påvist autoantistoffer som er spesifikke for Chrons sykdom, men sykdommen er assosiert til en rekke autoimmune sykdommer.

Forekomsten i Norge er knapt 200 pr 100.000 innbyggere. Det er ca. 7 nye tilfeller per 100.000 per år, høyest i aldersgruppen fra 20-30 år. (2)

Dagens behandling

Sykdommen kureres ikke verken med medisiner eller kirurgi. Hensikten med behandlingen er å dempe symptomene og sykdomsaktiviteten. Steroider benyttes som regel i starten av en sykdomsopplussing og brukes i noen uker som betennelsesdemping for å få pasienten over i en bedre fase. Immundempende medisiner har langsomt innsettende effekt, men de bidrar både til å få sykdommen til å falle til ro, og til å forebygge tilbakefall. Biologiske medisiner som infliximab og adalimumab (TNF-alfa hemmere), samt vedolizumab og ustekinumab blir i økende grad anvendt hos pasienter som ikke reagerer på konvensjonelle medisiner, eller hvor man ikke klarer å redusere eller stanse bruken av kortikosteroider. Biologiske medisiner gir langt bedre effekt og mindre bivirkninger enn immundempende medisiner som azatioprin eller merkaptopurin, som derfor brukes stadig mindre (2). Biologiske legemidler til behandling av Chrons sykdom inngår i TNF BIO-anbudet, og det gis anbefalinger for valg av legemiddel på grunnlag av inngåtte innkjøpsavtaler (7).

Virkningsmekanisme

Risankizumab er en interleukinhemmer. Det er et humanisert immunglobulin G1 monoklonalt antistoff som bindes selektivt med høy affinitet til p19-subenheten av humant interleukin 23 (IL-23)-cytokin uten å bindes til IL-12, og hemmer dens interaksjon med IL-23-reseptorkomplekset. IL-23 er et cytokin som er involvert i inflammasjon og immunrespons. Risankizumab hemmer IL-23-avhengig celledifferensiering og frisetting av proinflammatoriske cytokiner ved å blokkere IL-23 fra å binde seg til sin reseptor (3).

Tidligere godkjent indikasjon

Risankizumab (Skyrizi) er fra før indisert til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som er kandidater for systemisk behandling, og alene eller i kombinasjon med metotreksat (MTX) til behandling av aktiv psoriasisartritt hos voksne som har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor ett eller flere sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (DMARDs) (3).

Mulig indikasjon

Til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom (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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (16 – 80 år) med moderat til alvorlig Crohns sykdom (n=931)	Risankizumab iv eller sc	Placebo	Primære: - Crohns Sykdomsaktivitetsindeks (CDAI) klinisk remisjon - Endoskopisk respons	NCT03105128 ADVANCE Fase III	Avsluttet Publisering forventes andre kvartal 2022
Pasienter (16 – 80 år) med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom (n=618)	Risankizumab iv eller sc	Placebo	Primære: - Crohns Sykdomsaktivitetsindeks (CDAI) klinisk remisjon - Endoskopisk respons	NCT03104413 MOTIVATE Fase III	Avsluttet Publisering forventes andre kvartal 2022
Pasienter (16 – 80 år) som deltok i ADVANCE eller MOTIVATE og responderte på behandlingen med risankizumab (n=1250)	Risankizumab iv eller sc, siste del av studien skal teste ut en injeksjonspumpe (on-body injector)	Placebo	- Crohns Sykdomsaktivitetsindeks (CDAI) klinisk remisjon - Endoskopisk respons - Bivirkninger	NCT03105102 FORTIFY Fase III	Estimeres avsluttet juni 2026 Første del (n=462) forventes publisert andre kvartal 2022
Pasienter (18 – 80 år) med moderat til alvorlig Crohns sykdom som ikke responderer til TNF-behandling (n=508)	Risankizumab iv eller sc	Ustekinumab iv eller sc	Primære: - klinisk remisjon - Endoskopisk remisjon - Bivirkninger	NCT04524611 SEQUENCE Fase III	Estimeres avsluttet september 2023

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for andre indikasjoner: se NyeMetoder ID2018_130, ID2021_095 - Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2014_037 Vedolizumab (Entyvio), ID2016_064 Ustekinumab (Stelara), ID2016_068 Darvadstrocel (Alofisel)
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant systematisk oversikt (4). - Metoden er under vurdering av NICE i UK (5).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (1, 6).

4. Referanser

- (1) Risankizumab: Skyrizi · Moderate-to-severe Crohn's disease [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert november 2021; lest 09.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/risankizumab/>
- (2) Crohns sykdom. Norsk Helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 12.04.2021). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflammatorisk-tarmsykdom/crohns-sykdom/>
- (3) Preparatomtale Sskyri: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/skyrizi-epar-product-information_no.pdf
- (4) Singh S, Murad MH, Fumery M, Sedano R, Jairath V, Panaccione R, et al. [Comparative efficacy and safety of biologic therapies for moderate-to-severe Crohn's disease: a systematic review and network meta-analysis](#). Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021 Dec;6(12):1002-1014.
- (5) Risankizumab for previously treated moderately to severely active Crohn's disease (ID3986) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. In development (GID-TA10884). [oppdatert 28.01.2022; lest 09.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10884/documents>
- (6) [Risankizumab for moderate to severe crohn's disease](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 9706.
- (7) TNF BIO Anbefalinger og avtaleprodukter. Sykehusinnkjøp [nettdokument] [oppdatert 28.01.2022; lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: [TNF BIO - Sykehusinnkjøp \(sykehusinnkjop.no\)](#)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
04.04.2022	Oppdatert legemiddelform
DD.MM.AAAA	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_050 Risankizumab (Skyrizi) til behandling av moderat til alvorlig Crohns sykdom	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Biologisk etablert behandling ved moderat til alvorlig Crohns sykdom: infliximab, adalimumab, vedolizumab, ustekinumab. Risankizumab er aktuell etter biologisk førstelinjebehandling (infliximab, adalimumab), og vi foreslår ustekinumab som komparator i metodevurdering
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Crohns sykdom rammer unge voksne og er ofte beheftet med komplikasjoner (striktur, fistel, abscess). En betydelig andel av pasientene responderer ikke eller mister respons på dagens etablerte biologiske behandling. Det er dermed et klart behov for et medikament som risankizumab med en annen virkningsmekanisme. Risankizumab vil derfor kunne få en viktig rolle som andre- eller tredjvalg av biologiske medikamenter i klinisk praksis.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Omlag 30% av Crohns pasientene har indikasjon for biologisk behandling. Kanskje 10-15% vil over tid kunne få behov for et nytt biologisk behandlingstilbud (etter primær – og sekundær behandlingssvikt).
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger Universitetssjukehus	Gastromedisinsk seksjon	Tore Grimstad, overlege Lars Karlsen, seksjonsoverlege

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_050

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjese sekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.1.2019 NEI ☐

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

Ny indikasjon som ikke endrer finansieringsansvar

Saksnummer 078-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_051 Spesolimab til behandling av voksne med oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Spesolimab er et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot interleukin 36 (IL-36) reseptor. Ved å binde seg til IL-36 reseptor hindrer spesolimab videre signalbaner til immunsystemet, noe som kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer.
- Psoriasis er en kronisk, inflammatorisk hudsykdom. Pustuløs psoriasis kjennetegnes av små overflatiske puss- eller væskefylte blemmer (pustler) i huden, i tillegg til utslettet. Når pustlene er lokalisert på store deler av kroppen kalles sykdommen generalisert pustuløs psoriasis (GPP). Ubehandlet kan GPP gi livstruende komplikasjoner som organsvikt.
- Prevalens av psoriasis varierer fra 0,5 % til 4,6 %. Mindre enn 3 % av psoriasispatientene har pustuløs variant. Antall pasienter i Norge som kan være aktuelle for metoden er uvisst.
- Identifisert en fase III-studie estimert avsluttet i 2027, en fase IIb-studie estimert avsluttet i 2023 og en fase II-studie som er avsluttet i 2021 (resultater foreligger).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Dagens behandling: Neotigason er oftest 1. valg. Sandimmun Neoral er primære alternativ. MTX og godkjente LIS anbudsmidiser kan benyttes, men har så langt vist begrenset suksess. Komparator: finnes ingen andre medikamenter enn Neotigason som har godkjent indikasjon pustuløs psoriasis. Plass i norsk klinisk praksis: Det er klinisk behov for metoden. Kommer nok i tillegg, men vil muligens bli 1. valg pga betydelig bedre dokumentasjon. Alvorlig sykdom som ofte krever innleggelse, vanskelig å få god og langvarig kontroll på. Effektive medikamenter er svært etterlengtede. Dette medikamentet kan få en sentral rolle i håndteringen av sykdommen.

Pasientpopulasjon: Ukjent antall. Fra Rikshospitalets erfaring kan det anslås mellom 4 og 8 pasienter årlig med diagnosen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff mot sjelden tilstand til parenteral bruk. Finansiering hos RHF-ene.

Metodevarsel

1. Status og oppsummering

Spesolimab ved oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis hos voksne

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) i USA (2).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode:
L04AC22
Virkestoffnavn: spesolimab

Handelsnavn: I/A

Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: Boehringer Ingelheim International (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

Hudsykdommer

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
☐ Ethiske vurderinger
☐ Organisatoriske konsekvenser
☐ Annet

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en kronisk, residiverende, inflammatorisk hudsykdom med multifaktorielle og genetiske årsaker. Utløsende faktorer kan blant annet være arvelig autoimmun sykdom, stress, graviditet, infeksjon og seponering av systemiske steroider (3,4). Det anslås at ca. 2-3 % av befolkningen i Norge har en eller annen form for psoriasis i løpet av livet (3). Sykdommen rammer like mange kvinner som menn, og gjennomsnittsalderen ved diagnosetidspunkt er 28 år (3).

Pustuløs psoriasis kjennetegnes av små overflatiske puss- eller væskefylte blemmer (pustler) i huden, i tillegg til det røde, flassende utslettet som ses ved psoriasis. Når pustlene er lokalisert på store deler av kroppen kalles sykdommen generalisert pustuløs psoriasis (GPP). Tilstanden kan føre til slapphet, feber og diaré. Ubehandlet kan den gi livstruende komplikasjoner som organsvikt (3,5).

Prevalens av psoriasis varierer fra 0,5 % til 4,6 %. 20 % av pasientene har behov for systemisk behandling. Mindre enn 3 % av psoriasispatientene har pustuløs variant (3, 5). Antall pasienter i Norge som kan være aktuelle for behandling med denne metoden er uvisst.

Dagens behandling

Behandling av psoriasis går ut på å holde sykdommen under kontroll og lindre symptomer (5). Lokalbehandling med kortikosteroider i tillegg til fuktgivende og andre mykgjørende midler er tilstrekkelig for de fleste, men ca. 20% har behov for systemisk behandling der særlig biologiske legemidler er av stor betydning (3). Dagens behandlingstilbud består av topikale behandlinger (kortisonkremer- og salver, vitamin-D analoger), lysbehandling og systemiske behandlinger (metotreksat, acitretin, ciklosporin eller dimetylfuramat) (4). Ved utilstrekkelig effekt kan biologiske legemidler forsøkes (TNF- og/ diverse IL- hemmer) (4).

Det foreligger ingen nasjonal faglig retningslinje eller veileder for behandling av GPP. Helsedirektoratet publiserte i 2007 nasjonale faglig retningslinjer for bruk av TNF- α hemmere og andre biologisk betennelsesdempende legemidler innen revmatologi, gastroenterologi og dermatologi. Siste versjon av dokumentet kom i 2010. Siden har retningslinjen blitt avpublisert. Norsk Forening for dermatologi og venerologi har siden utgitt «Veiledende anbefalinger for systemisk behandling av psoriasis vulgaris» (10). Denne bygger på Helsedirektoratets tidligere retningslinjen og prinsippene i de europeiske retningslinjene. Veilederen er oppdatert i 2021, men omtaler ikke pustulær psoriasis spesifikt.

Virkningsmekanisme

Et humanisert monoklonalt antistoff rettet mot interleukin 36 (IL-36) reseptor. Denne reseptoren spiller en sentral rolle i patogenesen av flere autoimmune sykdommer, inkludert GPP. Ved å binde seg til IL-36 reseptor hindrer spesolimab videre signalbaner til immunsystemet, hvilket kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer. Spesolimab administreres som intravenøs infusjon (2,6).

Tidligere godkjent indikasjon

I/A

Mulig indikasjon

Treatment of flares in adult patients with generalised pustular psoriasis (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 dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert, fase II klinisk studie.

Populasjon (n=antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter over 12 år med GPP behandlet i tidligere studier (NCT03782792 & NCT04399837) (Estimert n=171)	Spesolimab intravenøst hver 4,6 og 12 uker.	Ingen	Forekomst av behandlingsrelaterte bivirkninger (TEAEs) [tidsramme: 252 uker]	NCT03886246 Fase III	Estimert avsluttet september 2027.
Pasienter 12-75 år med kjent tidligere utbrudd av GPP (n=123)	Spesolimab	Placebo	Tid til første GPP utbrudd (tidshorisont 48 uker)	NCT04399837 Fase IIb	Estimert avsluttet februar 2023
Pasienter over 18 år med aktiv GPP (n=53)	900 mg spesolimab intravenøst som engangsdose.	Placebo	GPPGA ¹ sub-score på 0 (ingen synlige pustler) etter 1 uke.	NCT03782792 Fase II	Avsluttet januar 2021. Resultater foreligger (7,8).

¹ Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Ingen relevante identifisert, men andre behandlingsmetoder som omfatter psoriasis, i hovedsak psoriasisartritt og plakkpsoriasis, er foreslått til nasjonal metodevurdering.
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Det foreligger minst en relevant, pågående internasjonal metodevurdering (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (6).

4. Referanser

1. Minutes for the CHMP meeting on 08-11 November 2021. EMA /CHMP/759951/2021. [oppdatert; lest 18.02.2022]. Tilgjengelig fra: [CHMP Minutes 08-11 November 2021 \(europa.eu\)](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/chmp-minutes-08-11-november-2021_en.pdf)
2. Spesolimab: Generalised pustular (GPP) psoriasis - intravenous injection [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert desember 2021; lest 08.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/spesolimab/>
3. Psoriasis. NEL. [oppdatert 02.12.2021; lest 18.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/psoriasis>
4. Norsk legemiddelhåndbok. T16.4 Psoriasis. [oppdatert; lest 18.02.2022]. Tilgjengelig fra: [T16.4 Psoriasis | Legemiddelhåndboka \(legemiddelhandboka.no\)](https://legemiddelhandboka.no/t16.4-psoriasis)
5. Typer psoriasis. Psoriasis- og eksemforbundet. [oppdatert; lest 18.02.2022]. Tilgjengelig fra: [Typer psoriasis | PEF Norge \(hudportalen.no\)](https://hudportalen.no/typer-psoriasis)
6. [Spesolimab for the treatment of acute flares of generalised pustular psoriasis](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 27208.
7. Bachelez H, Choon SE, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, Navarini AA, Zheng M, Xu J, Turki H, Anadkat MJ, Rajeswari S, Hua H, Vulcu SD, Hall D, Tetzlaff K, Thoma C, Lebwohl MG; Effisayil 1 Trial Investigators. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. N Engl J Med. 2021 Dec 23;385(26):2431-2440. doi: [10.1056/NEJMoa2111563](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111563).
8. Choon SE, Lebwohl MG, Marrakchi S, Burden AD, Tsai TF, Morita A, Navarini AA, Zheng M, Xu J, Turki H, Rajeswari S, Deng H, Tetzlaff K, Thoma C, Bachelez H. Study protocol of the global Effisayil 1 Phase II, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of spesolimab in patients with generalized pustular psoriasis presenting with an acute flare. BMJ Open. 2021 Mar 30;11(3):e043666. doi: [10.1136/bmjopen-2020-043666](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-043666).
9. Spesolimab for treating acute generalised pustular psoriasis (ID3963) [nettdokument]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence. Awaiting development (GID-TA10871). [oppdatert; lest 08.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10871>
10. Veiledende anbefalinger for systemisk behandling av psoriasis vulgaris. Norsk Forening for dermatologi og venerologi [nettdokument] [oppdatert 2021, lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: [behandlingsanbefalinger-psoriasis-2021.pdf \(legeforeningen.no\)](https://www.norskforeningfordermatologi.no/behandlingsanbefalinger-psoriasis-2021.pdf)

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden
*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no . Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.	

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_051: Spesolimab til behandling av voksne med oppbluss av generalisert pustuløs psoriasis.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Neotigason er oftest 1. valg. Sandimmun Neoral er primære alternativ. MTX og godkjente LIS anbudsmidler kan benyttes, men har så langt vist begrenset suksess. - Komparator: finnes ingen andre medikamenter enn Neotigason som har godkjent indikasjon pustuløs psoriasis
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Ja - Det vil bli et svært godt alternativ til dagens alternativer, kommer nok i tillegg men vil muligens bli 1. valg pga den betydelig bedre dokumentasjonen som foreligger sml med de eldre medikamentene. -Generalisert pustuløs psoriasis er en alvorlig sykdom som ofte krever innleggelse. Sykdommen er vanskelig å få god og langvarig kontroll på. Effektive medikamenter er svært etterlengtede. Dette medikamentet kan få en sentral rolle i håndteringen av sykdommen
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Ukjent antall. Fra Rikshospitalets erfaring kan det anslås mellom 4 og 8 pasienter årlig med diagnosen generalisert pustuløs psoriasis
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Pasientene er ofte alment syke med feber, nedsatt almentilstand i tillegg til selve hudaffeksjonen, betydelig systemisk inflammasjon, krever oftest døginnleggelse i starten av sykdomsforløpet

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer	Jan Cezary Sitek, seksjonsleder

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_051

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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff mot sjelden tilstand til parenteral bruk. Finansiering hos RHF-ene

Saksnummer 079-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_052 Deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff.
- Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: Tabletter.
- Deukravacitinib er en hemmer av tyrosine kinase 2 enzymet (TYK2-hemmer), som kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer.
- Psoriasis er en kronisk, tilbakevendende, inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos 2-3% av befolkningen. Kronisk plakk-psoriasis er den vanligste formen, og utgjør 75-90 % av tilfellene.
- En rekke biologiske betennelsesdempende legemidler er aktuelle ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis.
- Identifisert tre fase III-studier, to er avsluttet i 2020 og en er estimert avsluttet i 2026.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

Innspill fra firma

- Innspill fra Bristol Myers Squibb (BMS).
- Firma ber om at det foretas en hurtig metodevurdering (CUA/løp C) for deukravacitinib.
- Viser til at det for pasientgruppen som hverken kan bruke småmolekylære sykdomsmodifiserende behandlinger (DMARDs) eller biologiske legemidler finnes per i dag kun dimetylfumarat eller støttebehandling som behandlingsalternativ.
- Deukravacitinib viser ifølge innspillet signifikant mereeffekt ved PASI 75 mot andre orale behandlinger i en nettverksmetaanalyse (NMA).
- Sammenligningsbehandling (komparator) i en hurtig metodevurdering bør ifølge firma være andre orale og ikke biologiske behandlinger og/eller støttebehandling (best supportive care (BSC)).
- Metoden vil være aktuell for:
 - o pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling.
 - o pasienter som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante mot disse, eller er uegnet for behandling med biologiske legemidler.
- Otezla (apremilast), som er ett annet alternativ for denne pasientgruppen, er ikke godkjent innført av Beslutningsforum (se [ID2015_002](#)).
- Forventet tidspunkt for MT: Januar 2023

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dagens behandling: Den norske behandlingsveilederen anbefaler bruk av systemiske konvensjonelle syntetiske legemidler til pasienter som ikke kan kontrolleres på topikal

NYE METODER

og/eller -lysbehandling. Veilederen anbefaler oppstart med biologiske legemidler ved moderat til alvorlig psoriasis (PASI > 10 og DLQI > 10) for pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på fototerapi og/eller metotrexat. Det er ikke krav om tidligere behandling med acitretin, men det er likevel poengtert at dette bør vurderes. Aktuelle komparatorer vil inkludere godkjente syntetiske og biologiske legemidler for plakkpsoriasis i Norge inkl. TNF-hemmere (adalimumab, etanercept, infliksimab og certolizumab), IL-17 hemmere (brodalumab, iksekizumab og secukinumab) samt IL-12/23 hemmere (risankizumab og ustekinumab) og konvensjonelle syntetiske legemidler som methotrexat og acitretin.

Plass i norsk klinisk praksis: Det er et begrenset antall perorale legemidler som brukes i behandling av plakkpsoriasis, mange pasienter er ikke tilstrekkelig behandlet, det er et behov for nye effektive behandlinger. Ingen syntetiske selektive immunmodulerende legemidler er godkjent til bruk for plakkpsoriasis i Norge. De konvensjonelle systemiske legemidlene er ikke selektive i samme grad, og rammer immunsystemet mer eller mindre uspesifikt. Det er to hovedutfordringer med nye selektive immunmodulerende legemidler for plakkpsoriasis: pris og at behandlingen ikke er kurativ, vedlikeholdsdosering er nødvendig for å opprettholde effekt.

Dersom effekt, bivirkningsprofil og pris på legemidlet rettferdiggjør godkjenning for bruk til norske psoriasispatienter, kan medikamentet komme inn som et alternativ til de allerede godkjente biologiske legemidlene. Prisen vil bestemme plass i behandlingsalgoritmen.

Pasientpopulasjon: Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis hvor konvensjonelle systemiske legemidler ikke har hatt tilstrekkelig effekt.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Dagens behandling: Metotrexate, Neotigason, TNF-hemmere, IL17/12/23 hemmere og fumarsyre er alle etablerte systemiske midler, og brukes iflg alvorlighet, komorbiditeter og tidligere sykehistorie. Komparator: et av de andre medikamentene i LIS-anbudet for diagnosen psoriasis vulgaris.

Plass i norsk klinisk praksis: Det er behov for flere alternative systemiske behandlinger.

Medikamentet vil ved godkjenning bli plassert i LIS anbudet og brukes etter gjeldende regler i anbudet. Andre forhold: Det finnes ingen andre TYK hemmere til bruk ved psoriasis. Pga høy insidens av komorbiditeter i psoriasispopulasjonen er ulike klasser medikamenter svært ønskelig å inkludere for å øke muligheten for mer skreddersydd behandling.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale retningslinjer eller handlingsprogrammer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Nytt virkestoff, plasseres med finansieringsansvar hos RHF-ene som andre legemidler med lignende bruk.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter som har behov for systemisk behandling

1.1 Oppsummering*

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

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L04AA56

Virkestoffnavn:
Deukravacitinib

Handelsnavn: -

Legemiddelform: Tabletter

MT-søker/innehaver:
Bristol-Myers Squibb (BMS)
(1)

1.3 Metodetype

☒ Legemiddel

☐ Annet:

1.4 Tag (merkna)

☐ Vaksine

☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)

☐ Medisinsk stråling

☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr

☐ Annet:

1.5 Finansieringsansvar

☒ Specialisthelsetjenesten

☐ Folketrygd: blåresept

☐ Kommune

☐ Annet:

1.6 Fagområde

Hud

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 metodevarslings. Metodevarslings skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslers. Metodevarslers som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarslers og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsok.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Psoriasis er en kronisk, tilbakevendende (residiverende), inflammatorisk hudsykdom som forekommer hos ca. 2-3 % av befolkningen i vestlige land. Sykdommen kan debutere i alle aldre, og gjennomsnittsalder for debut er 28 år. Det er ingen kjønnsforskjell når det gjelder forekomst. Karakteristisk ved sykdommen er rødt, velavgrenset utslett med opphøyde, skjellende skorper (plakk) på strekkesiden av ekstremiteter (albuer, knær), på rygg og i hodebunn. Graden av involvering varierer fra begrenset, lokalisert sykdom til involvering av størsteparten av hudoverflaten. Utslett kan imidlertid forekomme overalt på huden/kroppen, inkludert negler, ører, håndflater, fotsåler og kjønnsorganer. Mange opplever også kløe. Psoriasis på hender mangler ofte skjelling og har et mer eksemliknende bilde. Kronisk plakk-psoriasis er den vanligste formen, og utgjør mellom 75-90 % av tilfellene. Psoriasis kan også ses i forbindelse med artritt, og det anslås at mellom 10-30 % av psoriatikere utvikler psoriasisartritt. Ved psoriasis er celledelingen hos keratinocytene 10-20 ganger raskere enn i normal hud, og celledelingen er forstyrret. Psoriasiselementene inneholder store mengder aktiverte T-lymfocytter, og sentralt i sykdomsutviklingen er økt produksjon av betennelsesfremmende signalstoffer (cytokiner). Interleukin (IL)-12, IL-17 og IL-23, tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa), samt vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF) er tungt involvert i sykdomsutviklingen, og på intracellulært nivå er Janus kinase (JAK)-systemet viktig. Årsaken til psoriasis er ukjent. Genetiske faktorer predisponerer, men også ytre faktorer som halsinfeksjon med beta-hemolytiske streptokokker eller legemidler (betareseptorantagonister, ACE-hemmere, klorokin og litium, og sjeldnere NSAIDs og p-piller) kan utløse og forverre sykdommen. Psoriasis forverres ofte i perioder med store psykiske påkjenninger og stress. Ved svært utbredt og inflammatorisk aktiv psoriasis sees økt risiko for hjerte- og karsykdom, metabolsk syndrom og inflammatorisk tarmsykdom. Psoriasis kan oppleves som veldig stigmatiserende, men de færreste blir så hardt angrepet at det går ut over deres arbeidsevne eller muligheter til å fungere i det daglige. Leddsymptomer og alvorlig hånd- og fotsoriasis kan imidlertid påvirke arbeidsevnen (3,4).

Det er tidligere anslått at om lag 11 000 psoriasispatienter får behandling med enten lokal, topikal behandling, lysbehandling, konvensjonell systemisk behandling og/eller behandling med biologiske legemidler hvert år i Norge (5).

Dagens behandling

Psoriasis har mange kliniske bilder og behandlingen må derfor individualiseres, basert på alvorlighetsgrad og lokalisasjon av plakk, komorbiditeter, pasientpreferanser, effekt og vurdering av individuell respons. For mild psoriasis anbefales i første rekke lokalbehandling, som retter seg mot avskjelling og demping av inflammasjon ved bruk av henholdsvis oppbløtende fuktighetskremer, skjellfjerning med salisylsyre, topikale potente glukokortikosteroider, ofte i kombinasjon med vitamin D-analoger. Lokalbehandling er tilstrekkelig for de fleste. For moderat til alvorlig psoriasis hvor lokalbehandling ikke er tilstrekkelig, anbefales det å benytte lysbehandling (UVB, PUVA), systemisk behandling med konvensjonelle systemiske legemidler (metotreksat, acitretin, ciklosporin) eller biologiske betennelsesdempende legemidler. En rekke biologiske betennelsesdempende legemidler er aktuelle ved behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis: TNF-alfa-hemmere (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab), IL-17A-hemmere (iksekizumab, sekukinumab), IL-17RA-blokker (brodalumab), IL12/23(p40)-hemmer (ustekinumab) og IL-23(p19)-hemmer (risankizumab). Dimetylfumarat er et alternativ til voksne pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis som har behov for systemisk behandling og som ikke har respons på, er intolerante mot eller er uegnet for behandling med biologiske legemidler (3,6).

Aktuelle (biologiske) legemidler som benyttes i dagens behandlingspraksis er oppsummert og rangert i [TNF/BIO](#)-anbudet (2206a og 2206b) til Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS).

Virkningsmekanisme	Deukravacitinib er en hemmer av tyrosine kinase 2 (TYK2) enzymet, som igjen er en del av Janus kinase (JAK)-systemet (1). Binding av deukravacitinib til TYK2 hemmer reseptormediert aktivering av TYK2 og dermed hindres sekresjon av interleukin-23 (IL-23), interleukin-12 (IL-12) og type I interferoner (IFN). Dette er proinflammatoriske signalstoffer (cytokiner) som har en sentral rolle i inflammatoriske og immunmedierte prosesser i kroppen, og kan derfor påvirke sykdomsforløpet hos psoriasispatienter. En slik hemming kan bidra til reduksjon av inflammasjon og sykdomssymptomer.
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne pasienter som har behov for systemisk behandling (1,2).
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ 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 to randomiserte, kontrollerte kliniske studier som sammenlikner deukravacitinib med både placebo og aktiv komparator (apremilast). Det pågår også en åpen forlengelsesstudie, samt en fase III-studie med pasienter i alderen 12-18 år med moderat til alvorlig plakkpsoriasis. Sistnevnte er imidlertid ikke relevant for den nå søkte indikasjonen.

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

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter (≥ 18 år) med moderat til alvorlig plakkpsoriasis i minst 6 mnd., som er kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling (n=666)	Deukravacitinib	- Apremilast - Placebo	Todelt primært effektendepunkt: 1. Andel pasienter som oppnådde en sPGA-score på 0 eller 1 med minst 2 poengs forbedring fra baseline til uke 16 i studien. 2. Andel pasienter som oppnådde en forbedring på 75 % i PASI-score (PASI-75 respons) fra baseline til uke 16 i studien.	NCT03624127 , EudraCTnr 2018-001926-25, IM011-046 (POETYK-PSO-1), Fase III	Studien er avsluttet (september 2020).
Voksne pasienter (≥ 18 år) med moderat til alvorlig plakkpsoriasis i minst 6 mnd., som er kandidater for lysbehandling eller systemisk behandling (n=1020)	Deukravacitinib	- Apremilast - Placebo	Todelt primært effektendepunkt: 1. Andel pasienter som oppnådde en sPGA-score på 0 eller 1 ved uke 16 i studien. 2. Andel pasienter som oppnådde en PASI-75 respons ved uke 16 i studien.	NCT03611751 , EudraCTnr 2018-001925-24, IM011-047 (POETYK-PSO-2), Fase III	Studien er avsluttet (november 2020).
Tidligere deltakelse i en forutgående deukravacitinib-studie hos pasienter med moderat til alvorlig psoriasis (n=1470)	Deukravacitinib	Ingen	Primært: langtidssikkerhet (bivirkninger) opp til 244 uker Sekundært: - Andel pasienter som oppnår en sPGA-score på 0 eller 1 opp til uke 240 - Andel pasienter som oppnår en PASI-75 respons opp til uke 240	NCT04036435 , EudraCTnr 2019-000612-29, IM011-075 (POETYK-PSO-LTE) Fase III	Studien pågår. Forventet avsluttet juli 2026.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Flere andre behandlingsmetoder som omfatter samme indikasjon (plakkpsoriasis) har vært til nasjonal metodevurdering og beslutning foreligger (se NyeMetoder ID2015_004 , ID2015_055 , ID2016_051 , ID2016_056 , ID2017_065 , ID2017_102 , ID2018_068 , ID2018_130 , ID2019_112 , ID2019_130 , ID2020_011). I tillegg er en annen behandlingsmetode til metodevurdering (for status se NyeMetoder ID2021_013).
Metodevurdering / systematisk oversikt - internasjonalt -	- Det er registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering (7).
Metodevarsel	- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (1,8).

4. Referanser

- 1) Deucravacitinib - Moderate-to-severe plaque psoriasis. (Oppdatert november 2021). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/deucravacitinib/>
- 2) Deucravacitinib - EMEA/H/C/005755. EMA. (08.11.2021). Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-8-11-november-2021-meeting_en.pdf
- 3) Psoriasis (T16.4). Norsk legemiddelhandbok. (Oppdatert 15.09.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/T16.4/Psoriasis>
- 4) Psoriasis. Norsk elektronisk legehåndbok. (Oppdatert 02.12.2021). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/psoriasis>
- 5) Hurtig metodevurdering: Dimetylfumarat (Skilarence) til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis - Vurdering av innsendt dokumentasjon. (08.01.2018). Oslo: Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/S/Skilarence_%20plakkpsoriasis_2018.pdf
- 6) Dimetylfumarat (Skilarence) - Indikasjon II - Behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis. (09.03.2018). Oslo: NyeMetoder. Tilgjengelig fra: <https://nyemetoder.no/metoder/dimetylfumarat-skilarence-indikasjon-ii>
- 7) Deucravacitinib for treating moderate to severe plaque psoriasis [ID3859]. Awaiting development [GID-TA10855]. Manchester, UK: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (07.12.2021). Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10855/documents>
- 8) BMS-986165 for moderate to severe plaque psoriasis. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2020. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24241. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/bms-986165-for-moderate-to-severe-plaque-psoriasis/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

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*:	ID2022_052
Metodens tittel:	Deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling

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

2. Opplysninger om den som gir innspill	
Navn	Carl Richard Frostad
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	BMS
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	Carl.frostad@gmail.com

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
Vi mener det burde foretas en hurtig metodevurdering (CUA/ løp C) for deukravacitinib. For pasientgruppen som hverken kan bruke småmolekylære sykdomsmodifiserende behandlinger (DMARDS) eller biologiske legemidler finnes per i dag kun dimetylfumarat eller støttebehandling som behandlingsalternativ for disse pasientene. Deukravacitinib viser signifikant mereffekt ved PASI 75 mot andre orale behandlinger i en nettverksmetaanalyse (NMA). Sammenligningsbehandling (komparator) i en hurtig metodevurdering vil derfor være andre orale og ikke biologiske behandlinger og/eller støttebehandling (best supportive care (BSC)).

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: Ikke i bruk
 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:

- pasienter som har kontraindikasjoner, er intolerante eller ikke har respons på konvensjonell systemisk behandling
- pasienter som er behandlet med biologiske legemidler og som ikke har respons på eller er intolerante mot disse, eller er uegnet for behandling med biologiske legemidler

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

Beskriv kortfattet:

Biologiske betennelsesdempende legemidler er godkjent til behandling av voksne med moderat til alvorlig psoriasis som ikke har respondert på annen systemisk behandling. For pasientgruppen som hverken kan bruke småmolekylære sykdomsmodifiserende behandlinger (DMARDS) eller biologiske legemidler finnes per i dag kun dimetylfumarat eller støttebehandling (best supportive care (BSC)) som behandlingsalternativ for disse pasientene. Otezla (apremilast), som er ett annet alternativ for denne pasientgruppen, er ikke godkjent innført av BeslutningsForum.

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:

For pasientgruppen som hverken kan bruke konvensjonell systemisk behandling eller biologiske legemidler finnes per i dag få aktive behandlinger og pasientene har et udekket

medisinsk behov. Deukravacitinib kan være et nytt effektivt behandlingsalternativ for disse pasientene.

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: Januar 2023

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:

Ansatt ved Bristol Myers Squibb

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_052 Deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Plakkpsoriasis er en kronisk inflammatorisk hudsykdom. Sykdommens alvorlighetsgrad inndeles i mild, moderat og alvorlig. Psoriasis Area and Severity Index (PASI) gir et mål på alvorlighetsgrad og utbredelse av psoriasis. Dermatology Life Quality index (DLQI) er et annet måleinstrument som gir svar på hvordan hudproblemer påvirker livskvalitetet. Det er ingen kurativ behandling av psoriasis, men det finnes en rekke topikale og systemiske behandlingsmodaliteter for hudtilstanden. Den norske behandlingsveilederen for systemisk behandling av psoriasis anbefaler bruk av systemiske konvensjonelle syntetiske legemidler til pasienter som ikke kan kontrolleres på topikal og/eller -lysbehandling. Veilederen anbefaler oppstart med <u>biologiske legemidler</u> ved moderat til alvorlig psoriasis (PASI > 10 og DLQI > 10) for pasienter som ikke har respondert tilstrekkelig på fototerapi og/eller metotrexat. Det er ikke krav om tidligere behandling med acitretin, men det er likevel poengtert at dette bør vurderes.

	Aktuelle komparatorer vil inkludere godkjente syntetiske og biologiske legemidler for plakkpsoriasis i Norge inkl. TNF-hemmere (adalimumab, etanercept, infliksimab og certolizumab), IL-17 hemmere (brodalumab, iksekizumab og secukinumab) samt IL-12/23 hemmere (risankizumab og ustekinumab) og konvensjonelle syntetiske legemidler som methotrexat og acitretin.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er et begrenset antall perorale legemidler som brukes i behandling av plakkpsoriasis, mange pasienter er ikke tilstrekkelig behandlet, så det et behov for nye effektive behandlinger. Per i dag er det ingen syntetiske selektive immunmodulerende legemidler som er godkjent til bruk for plakkpsoriasis i Norge. De konvensjonelle systemiske legemidlene er ikke selektive i samme grad, og rammer immunsystemet mer eller mindre uspesifikt. Det er to hovedutfordringer med nye selektive immunmodulerende legemidler for plakkpsoriasis: • pris • behandlingen er ikke kurativ, vedlikeholdsdosering er nødvendig for å opprettholde effekt Dersom effekt, bivirkningsprofil og pris på legemidlet rettferdiggjør godkjenning for bruk til norske psoriasis pasienter, mener jeg dette medikamentet kan komme inn som et alternativ til de allerede godkjente biologiske legemidlene. Prisen vil bestemme plass i behandlingsalgoritmen.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Pasienter med moderat til alvorlig plakkpsoriasis hvor konvensjonelle systemiske legemidler ikke har hatt tilstrekkelig effekt.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer)
 -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Stavanger Universitetssjukehus	Hudavdelingen	Inger Marie Skoie, seksjonsoverlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_052: Deukravacitinib til behandling av moderat til alvorlig plakkpsoriasis hos voksne som har behov for systemisk behandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	-Metotrexate, Neotigason, TNF-hemmere, IL17/12/23 hemmere og fumarsyre er alle etablerte systemiske midler, og brukes iflg alvorlighet, komorbiditeter og tidligere sykehistorie -Komparator: avhengig av pris, men siden dette skal i LIS anbudet vil et av de andre medikamentene i LIS-anbudet for diagnosen psoriasis vulgaris kunne være komparator.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	-Ja. Psoriasis er en relativt vanlig hudsykdom og behov for flere alternative systemiske behandlinger er tilstede. -Medikamentet vil ved godkjenning bli plassert i LIS anbudet og brukes etter gjeldende regler i anbudet.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Vanskelig å anslå, avhenger av hvor de kommer i LIS anbudsrekkefølgen.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	det finnes ingen andre TYK hemmere til bruk ved psoriasis så langt. Pga høy insidens av komorbiditeter i psoriasispopulasjonen er ulike klasser medikamenter svært ønskelig å inkludere for å øke muligheten for mer skreddersydd behandling
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
OUS	Avd for revmatologi, hud- og infeksjonssykdommer	Jan Cezary Sitek, seksjonsleder

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_052

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.).

Ingen

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff, plasseres med finansieringsansvar hos RHF-ene som andre legemidler med lignende bruk

Saksnummer 080-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_053 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Indikasjonsutvidelse. Foreløpig kun MT i USA, men er under vurdering hos EMA.
- Legemiddelform: kapsel.
- Marginalsone B-celle lymfom er en av hovedtypene av langsomtvoksende non-Hodgkins lymfomer. Sykdommen kan ikke kureres dersom den er utbredt, men i noen tilfeller der kreften finnes ett sted kan den kureres. Ikke alltid nødvendig med behandling når den oppdages da sykdommen vokser langsomt. I mange tilfeller vil man vente til sykdommen gir symptomer.
- Gjennomsnittlig overlevelse for lymfomer i denne gruppen er ca. 9 år.
- Forekomst av marginalsonelymfomer er stigende ifølge Lymfekreftforeningen. Målt rundt 100 nye tilfeller årlig i Norge.
- Marginalsone lymfomer deles inn i tre typer:
 - o Ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT).
 - o Splenisk marginalsone B-celle lymfom.
 - o Nodalt marginalsone B-celle lymfon.
- Zanubrutinib er en brutons tyrosin kinasehemmer (BTK). BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og proliferasjon.
- Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av maligne lymfomer oppdatert i 2021.
- Det er bestilt metodevurdering for samme virkestoff, men annen indikasjon- Waldenstrøms makroglobulinemi (ikke ferdig enda) - [ID2021_010](#). Lenalidomid i kombinasjon med rituksimab ved tidligere behandlet follikulært lymfom eller marginalsone lymfom er innført - [ID2019_054](#).
- Identifisert tre kliniske studier. En fase II studie hvor resultater foreligger. To fase III studier som er estimert ferdig hhv. des. 2024 og mai 2028.
- Legemiddelverket foreslår en forenklet metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Behandling er avhengig av subtype og sykdomsutbredelse. Alternative behandlinger er «Watch and wait», strålebehandling, rituximab, rituximab kombinert med kjemoterapi eller lenalidomid. Pasienter med nodalt marginalsonelymfom kan by på behandlingsmessige utfordringer. De har ofte redusert effekt av kjemoterapi og det er da behov for andre, kjemoterapifrie tilnærminger. Zanubrutinib anses å representere et ekstra behandlingstilbud, ikke erstatte behandling som allerede foreligger.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Etablert behandling: Rituximab (R) alene eller R med kjemoterapi. Disse brukes i 1. eller 2. linje om hverandre, oftest R alene først og R-kjemo deretter. Slik synes også de fleste av pasientene i studien å være behandlet, de fleste har i hvert fall 2 linjer, R-alene eller R-kjemo (R-bendamustin, R-CVP eller R-CHOP).

NYE METODER

Studiens populasjon synes ganske representativ for våre forhold i så henseende. Noen etablert enhetlig komparator deretter finnes ikke. Man måtte sammenlikne med det alternativ av R-kjemoterapi pasienten ikke har fått før, for eksempel en pasient som ikke har fått R-CHOP, vil det mulig være en komparator, en som ikke har fått R-bendamustin, vil det være en komparator. Ingen av disse har vært vurdert i nye metoder så vidt meg bekjent. Komparator bør være en vektet sammenstilling av R-CHOP, R-Bendamustin, de fleste vil ha fått den ene eller det andre før og være aktuelle for alternativet. Hos en undergruppe som har fått begge regimene vil R-IME og HMAS være en komparator. Hos noen med tidlig residiv eller refraktær sykdom på R eller R-kjemo, har Obinutuzumab erstattet Rituximab i 2. eller 3. linje behandling.

Plass i norsk klinisk praksis: Det er definitivt et behov for en slik metode. Sliter med tilgang til BTK hemmere som anses lovende med marginalsonelymfomer. Ibrutinib har vært brukt hos noen på «off label» basis etter søknad om individuell godkjenning og er i dag vårt favoriserte opplegg når Rituximab og/eller Rituximab med kjemoterapi svikter. Zanubrutinib ser veldig lovende ut, reflektert i en høy andel pasienter som fortsetter med legemiddelet over lengre tid.

Pasientpopulasjon i Norge: kan dreie seg om 10-15 pasienter i året.

Andre forhold: Dette er en sjelden gruppe uten noen klare etablerte standarder. Nye metoder bør ta hensyn til sjeldenheten og heterogeniteten i slike små pasientgrupper. Evaluering av kostnader og nytte vil kunne bli svært upålitelige og kanskje ikke en gang gjenspeile virkeligheten spesielt godt. Dette problemet har vi sett for flere nye metoder for små grupper av hematologiske maligniteter (for eksempel mycosis fungoides, mantelcelle lymfom, lymfoplasmacytiske lymfom)

Fra lymfomgruppen i OUS er det tydelig anbefaling å prioritere ID2022_053 Zanubrutinib framfor ID2022_055 Loncastuximab.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.12.2020.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne pasienter med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig kun MT i USA, men er under vurdering hos Det europeiske legemiddelkontoret (EMA) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01EL03

Virkestoffnavn: zanubrutinib

Handelsnavn: brukinsa (1)

Legemiddelform: Kapsel, hard

MT-søker/innehaver:
BeiGene Ireland Ltd (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet:

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr
☐ 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).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Marginalsone B-celle lymfom er en av hovedtypene av indolente (langsomtvoksende) non-Hodgkins lymfomer. Sykdommen kan ikke kureres dersom den er utbredt. Kun i noen tilfeller, der kreften finnes et sted, kan den kureres helt. Sykdomsforløpet varierer fra pasient til pasient. Med rett behandling og støtte kan de fleste leve et ganske normalt liv i flere år. Ettersom sykdommen vokser langsomt, er det ikke alltid nødvendig med behandling når den oppdages. I mange tilfeller vil man avvente og observere til sykdommen gir symptomer (2).

Prognosen for pasienter med marginalsone lymfom (MZL) varierer med alder og sykdomshistorien til den enkelte. Ifølge lymfekreftforeningen er den gjennomsnittlige overlevelsen for lymfomer i denne gruppen ca. 9 år (2). Tilbakefall er veldig vanlig selv etter vellykket behandling (3).

Det finnes tre typer av marginalsone lymfomer; ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT), splenisk marginalsone B-celle lymfom og nodalt marginalsone B-celle lymfom (4).

- Ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT lymfom) utgår fra slimhinner, hud, orbita eller kjertelvev (for eksempel lunge, mamma, thyroidea og GI traktus) og har bedre prognose enn de øvrige indolente lymfomene.
- Splenisk marginalsone B-celle lymfom har regelmessig miltaffeksjon, ofte benmargs-affeksjon, men sjeldnere affeksjon av perifere lymfeknuder. Sykdommen kan være dominert av anemi forårsaket av autoimmunitet, splenomegali og/eller margfortrengning.
- Nodalt marginalsone B-celle lymfom affiserer lymfeknuder og i enkelte tilfeller benmarg og blod. Behandlingen er som for andre indolente lymfomer (se over), men respons på kjemoterapi kan være dårlig.

Ifølge lymfekreftforeningen er forekomsten av marginalsone lymfomer stigende og det er nå målt rundt 100 nye tilfeller årlig i Norge (2).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av maligne lymfomer oppdatert i 2021 (3). Behandling for MZL hos pasienter som ikke har oppnådd tilstrekkelig respons på tidligere behandling er basert på pasientens alder, generelle helse, symptomer og varigheten av remisjon fra siste behandling (5). Anbefalt behandling varierer også avhengig av hvilken type MZL pasienten har. Behandling av MZL er krevende med tanke på den underliggende heterogeniteten og de karakteristiske tilbakefallene forbundet med sykdommen (6).

De nasjonale retningslinjene anbefaler følgende behandling ved de forskjellige typene (3):

Ekstranodalt marginalsone B-celle lymfom (MALT):

Anbefaling ved lokalisert sykdom (stadium Pe I-II): strålebehandling.

Anbefaling ved avansert sykdom: «Watch and wait». Ved behandlingstrengende sykdom kan man gi klorambucil-rituximab, rituximab monoterapi, R-C(H)OP eller R-Bendamustin.

Splenisk marginalsone B-celle lymfom:

Anbefaling ved lokalisert sykdom: splenektomi eller rituximab monoterapi.

Anbefaling ved avansert sykdom: «Watch and wait» ved lite symptomer. Ved behandlingsindikasjon vil fortsatt splenektomi kunne være nyttig. Alternativt kan man velge klorambucil-rituximab eller rituximab monoterapi eller ved mer avansert sykdom CHOP eller bendamustin i kombinasjon med rituximab.

Nodalt marginalsone B-celle lymfom:

Anbefaling ved lokalisert sykdom: strålebehandling.

Anbefaling ved avansert sykdom: Watch and wait. Ved behandlingstrengende sykdom kan man gi klorambucil-rituximab eller rituximab monoterapi eller C(H)OP-R eller Bendamustin-R.

Virkningsmekanisme	Brutons tyrosin kinasehemmer (BTK). BTK er aktiv i maligne B-celler og nødvendig for deres vekst og proliferasjon (7).
Tidligere godkjent indikasjon	BRUKINSA som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med Waldenströms makroglobulinemi (WM) som har fått minst én tidligere behandling, eller i førstelinjebehandling for pasienter som er uegnet for kjemoimmunoterapi.
Mulig indikasjon	<i>Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne pasienter med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst én tidligere anti-CD20-basert behandling (8).</i>
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 tre kliniske studier.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Voksne (≥18 år) med MZL som tidligere har mottatt systemisk behandling uten tilstrekkelig respons (N=68)	Zanubrutinib 160 mg to ganger daglig peroralt	N/A	Primærendepunkt: overall response rate (ORR) Sekundærendepunkt: progresjonsfri overlevelse (PFS), totaloverlevelse (OS), ++	NCT03846427 , Fase II, MAGNOLIA-studien	Fullført. Resultater foreligger.
Voksne (≥18 år) med MZL som har deltatt i fase II-studie og zanubrutinib-naive pasienter som oppfyller definerte kriterier for inklusjon (estimert n=500)	Zanubrutinib 160 mg to ganger daglig peroralt (pasienter i Australia får zanubrutinib i kombinasjon med tislelizumab)	N/A	Primærendepunkt: Forekomst av bivirkninger Sekundærendepunkt: PFS, duration of response (DOR), OS, ++	NCT04170283 , Fase III	Pågående rekruttering. Estimert fullført i desember 2024.
Voksne (≥18 år) med MZL som tidligere har mottatt systemisk behandling uten tilstrekkelig respons (estimert n=372)	Zanubrutinib 160 mg to ganger daglig peroralt + intravenøs rituximab 375 mg/m ² på dag 1, 8, 15 og 22, og dag 1 ved 2. – 5. syklus (1 syklus tilsvarende 28 dager)	Intravenøs rituximab 375 mg/m ² på dag 1, 8, 15 og 22, og dag 1 ved 2. – 5. syklus (1 syklus tilsvarende 28 dager) + lenadilomide 20 mg daglig peroralt	Primærendepunkt: PFS (uavhengig vurderingskomité) Sekundærendepunkt: PFS (utprøvervurdert), OS, DOR, helserelatert livskvalitet (HRQoL), ++	NCT05100862 , Fase III	Ikke påbegynt. Estimert fullført i mai 2028.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Samme metode er vurdert/bestilt til vurdering for en annen indikasjon: se NyeMetoder ID2021_010 . - Andre metoder er vurdert/bestilt til vurdering for samme indikasjon: se NyeMetoder ID2019_054 og ID2022_019 .
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Ingen relevante identifisert.
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (8).

4. Referanser

1. Rundskriv R-109/14. https://www.regjeringen.no/globalassets/upload/fin/vedlegg/okstyning/rundskriv/faste/r_109_2014.pdf
2. Lymfekreftforeningen. Marginalsone lymfom [lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/marginalsone-lymfom/>.
3. Broccoli A, Zinzani PL. How do we sequence therapy for marginal zone lymphomas? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2020;2020(1):295-305. .
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne lymfomer. (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2747). Oslo: Helsedirektoratet. [Oppdatert 2021] Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
5. Lymphoma Research Foundation. Marginal Zone Lymphoma: Relapsed/Refractory[lest 24.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://lymphoma.org/aboutlymphoma/nhl/mzl/relapsedmzl/>
6. Panayiotidis P, Follows GA, Mollica L, Nagler A, Ozcan M, Santoro A, et al. Efficacy and safety of kopanlisib in patients with relapsed or refractory marginal zone lymphoma. Blood Adv 2021;5(3):823-8. .
7. Tam CS et al. Phase 1 study of the selective BTK inhibitor zanubrutinib in B-cell malignancies and safety and efficacy evaluation in CLL. Blood 2019; 134(11): 851-859. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6742923/>.
8. Zanubrutinib: Bruksa · Relapsed or refractory marginal zone B-cell lymphoma [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert desember 2021; lest 22.02.2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/zanubrutinib/>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_053 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne med marginalsone lymfom (MZL) som har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Behandling er avhengig av subtype og sykdomsutbredelse. Alternativer er «Watch and wait», strålebehandling, rituximab, rituximab kombinert med kjemoterapi eller lenalidomid.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Spesielt pasienter med nodalt marginalsonelymfom kan by på behandlingsmessige utfordringer. De har ofte redusert effekt av kjemoterapi og det er da behov for andre, kjemoterapifrie tilnærminger. Zanubrutinib anses å representere et ekstra behandlingstilbud, ikke erstatte behandling som allerede foreligger.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
---	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssykehus 01.04.22	Kreftavdelingen	Turid Løkeland, overlege

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_053 Zanubrutinib (Brukinsa) som monoterapi for behandling av voksne med marginallymfom har mottatt minst en tidligere anti-CD20-basert behandling.	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Etablert behandling: Rituximab (R) alene eller R med kjemoterapi. Disse brukes i 1. eller 2. linje om hverandre, oftest R alene først og R-kjemo deretter. Slik synes også de fleste av pasientene i studien å være behandlet, de fleste har i hvert fall 2 linjer, R-alene eller R-kjemo (R-bendamustin, R-CVP eller R-CHOP). Studiens populasjon synes ganske representativ for våre forhold i så henseende. Noen etablert enhetlig komparator deretter finnes ikke. Man måtte sammenlikne med det alternativ av R-kjemoterapi pasienten ikke har fått før, for eksempel en pasient som ikke har fått R-CHOP, vil det mulig være en komparator, en som ikke har fått R-bendamustin, vil det være en komparator. Ingen av disse har vært vurdert i nye metoder så vidt meg bekjent. Komparator bør være en vektet sammenstilling av R-CHOP, R-Bendamustin, de fleste vil ha fått den ene eller det andre før og være aktuelle for alternativet. Hos en undergruppe som har fått begge regimene vil R-IME og HMAS være en komparator. Hos noen med tidlig residiv eller refraktær sykdom på R eller R-kjemo, har Obinutuzumab erstattet Rituximab i 2. eller 3. linje behandling.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling?	Det er definitivt et behov for en slik metode, vi sliter med tilgang til BTK hemmere som anses lovende med marginalsonelymfomer. Ibrutinib har vært brukt hos noen på «off

Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	label» basis etter søknad om individuell godkjenning og er i dag vårt favoriserte opplegg når Rituximab og/eller Rituximab med kjemoterapi svikter. Zanubrutinib ser veldig lovende ut, reflektert i en høy andel pasienter som fortsetter med legemiddelet over lengre tid
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det kan dreie seg om 10-15 pasienter i året.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	Dette er en sjelden gruppe uten noen klare etablerte standarder. Enhver metodevurdering bør ha dette som ydmykgjørende bakgrunn. Som fagpersoner er vi bekymret for at Nye metoder ikke tar godt nok hensyn til sjeldenheten og heterogeniteten i slike små pasientgrupper. Evaluering av kostnader og nytte vil kunne bli svært upålitelige og kanskje ikke en gang gjenspeile virkeligheten spesielt godt. Dette problemet har vi sett for flere nye metoder for små grupper av hematologiske maligniteter (for eksempel mycosis fungoides, mantelcelle lymfom, lymfoplasmacytiske lymfom)

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Oslo Universitetssykehus	Avdeling for kreftbehandling	Alexander Fosså, overlege, fagansvarlig lymfom

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_053

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.).

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☐

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.12.2020 NEI ☐

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

Utvidet indikasjon som ikke endrer finansieringsansvar

Saksnummer 081-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_054 Relatlimab / nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg). (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA. Under vurdering hos EMA og FDA.
- Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Registrert 2697 tilfeller av melanom i 2020. Median alder ved diagnose: 65 år for kvinner og 69 år for menn. 6% diagnostiseres med føflekkreft med spredning (stadium IV). For pasienter med stadium IV er 5-års overlevelse 38,4% for menn og 47,4 % for kvinner.
- Usikkert hvor mange norske pasienter (barn og voksne) som vil være aktuelle for metoden.
- Dagens behandling: Nasjonale faglige retningslinjer beskriver at pasienter i stadium IV og/eller inoperabelt stadium III bør vurderes for henvisning til inklusjon i utprøvende studier. Systemisk behandling tilbys de som ikke ønsker eller ikke kan inkluderes i kliniske studier. I første omgang anbefales bruk av PD-1 hemmer.
- Relatlimab er et antistoff som binder til «anti-lymfocyt aktiviserings gen-3» på T-celler og fører til økt stimulering og aktivisering av T celler som kan gi en anti-tumorrespons. Nivolumab er et antistoff som binder til programmert celledød-1 (PD-1) reseptoren på T-celler.
- Uavklart om metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk test.
- Identifisert en klinisk fase II/III studie. Det foreligger resultater og er estimert avsluttet nov. 2023.
- Foreligger flere ferdigstilte immunterapier innenfor samme indikasjon som er innført f.eks. [ID2015_053](#) (ipilimumab/nivolumab), [ID2014_034](#) (pembrolizumab), [ID2014_036](#) (nivolumab) og en fullstendig metodevurdering [ID2014_031](#).
- Legemiddelverket foreslår en hurtig metodevurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Etablert behandling: Nivolumab monoterapi eller kombinasjonen ipilimumab+nivolumab.

Komparator: Ipilimumab+nivolumab særlig, men også nivolumab monoterapi.

Plass i norsk klinisk praksis: Behov for metoden og den vil bli brukt som et tillegg – et nytt verktøy i verktøykassen. Dersom den blir likestilt med IPI/ NIVO i LIS anbudet kan det medføre en prisreduksjon. OS data er ikke modne, slik at det foreløpig er vanskelig å sammenligne behandlingene. Bivirkningsprofilen ser ut til å være bedre enn ved IPI/ NIVO, særlig for grad 3-4 bivirkninger. PFS ved 12 mndr er omtrent lik.

Pasientpopulasjon i Norge: Anslår at rundt 150 pasienter vil være aktuelle hvert år.

Supplerende innspill fra Barne- og ungdomsklinikken: Ingen erfaring med denne pasientgruppen da denne diagnosen opptrer ekstremt sjeldent hos barn < 15 år og det er kun de siste årene at vi har tatt imot eldre ungdom. (Årlig insidens 9/million alder 15-19 år). Vanskelig å komme med noe fornuftig innspill, tenker at vi får slutte oss til innspill fra voksen-onkologene. Nivolumab kjenner vi fra andre studier hos barn – bl. a høygradige gliomer/residiv medulloblastom. Den er relativt godt tolerert hos barn.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

NYE METODER

Helse Sør Øst RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram for maligne melanomer kan påvirkes (oppdatert 22.05.2020). Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Relatlimab/nivolumab til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg).

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 legemiddelkontoret (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA) (1).

1.2 Kort om metoden	1.3 Metodetype	1.5 Finansieringsansvar	1.6 Fagområde
ATC-kode: L01XY03 Virkestoffnavn: relatlimab/nivolumab Legemiddelform: konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning MT-søker/innehaver: Bristol-Myers Squibb (1)	☒ Legemiddel ☐ Annet: 1.4 Tag (merknad) ☐ Vaksine ☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi) ☐ Medisinsk stråling ☐ Krever diagnostisk metode eller medisinsk utstyr ☐ Annet:	☒ Spesialisthelsetjenesten ☐ Folketrygd: blåresept ☐ Kommune ☐ Annet:	Kreftsykdommer; Hudkreft
1.7 Bestillingsanbefaling	1.8 Relevante vurderingselementer for en metodevurdering		
Metodevurderinger ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Hurtig metodevurdering (CUA) ☐ Forenklet vurdering ☐ Avvente bestilling ☐ Ingen metodevurdering Kommentar:	☒ Klinisk effekt relativ til komparator ☒ Sikkerhet relativ til komparator ☒ Kostnader / Ressursbruk ☒ Kostnadseffektivitet Kommentar:		
	☐ Juridiske konsekvenser ☐ Ethiske vurderinger ☐ Organisatoriske konsekvenser ☐ Annet		

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Et metodevarsel er ingen vurdering av metoden. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. Metodevarsler som skal vurderes på nasjonalt nivå i Bestillerforum RHF til spesialisthelsetjenesten publiseres på nyemetoder.no. For mer informasjon om identifikasjon av metoder, produksjon av metodevarsler og hvordan disse brukes, se [Om MedNytt](https://om.mednytt.no).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Melanom (føflekkreft/hudkreft) oppstår når pigmentceller i huden gjennomgår en forandring som gjør dem til kreftceller. Navnet melanom brukes fordi svulsten har sitt utspring i hudens pigmentceller, som kalles melanocytter, som danner det brune pigmentstoffet melanin (2).

I 2020 ble det registrert 2 697 tilfeller av melanom, median alder ved diagnose var 65 år for kvinner og 69 år for menn. Om lag 6% av pasientene diagnostiseres med føflekkreft med spredning (stadium IV) (3). Føflekkreft er den kreftformen som øker mest i Norge og for aldersgruppen 25-49 år er melanom i hud den nest vanligste kreftformen. Dødsfall forårsaket av melanom medfører derfor tap av mange leveår (4).

Føflekkreft med spredning er en alvorlig sykdom og pasienter med metastatisk sykdom (stadium IV) har dårlig prognose. De siste 10 års forskning har medført gjennombrudd i den systemiske behandlingen og det er en tendens til økt overlevelse i mange stadier og spesielt i stadium IV med fjernmetastaser. For pasienter med stadium IV er 5-års relativ overlevelse 38,4% for menn og 47,4% for kvinner (3, 4).

Det er usikkert hvor mange norske pasienter (barn og voksne) som vil være aktuelle for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2020 (4), de beskriver at pasienter i stadium IV og/eller inoperabelt stadium III bør vurderes for henvisning til inklusjon i utprøvende studier. Pasienter som ikke ønsker eller ikke kan inkluderes i kliniske studier, vil få tilbud om systemisk behandling. Generelt forutsetter dette god allmenntilstand, ECOG 0-2, og ingen alvorlig komorbiditet. 40-50 % av pasienter med metastatisk malignt melanom har BRAF-mutasjon, noe som vil ha betydning for valg av regime i senere linjer, men immunterapi bør vurderes i første linje for alle pasienter.

I første omgang anbefales det bruk av en PD-1 hemmer og hos nøye selekterte pasienter med god funksjonsklasse og som er informert om og villig til å akseptere en høyere risiko for bivirkninger, kan kombinasjonen av nivolumab og ipilimumab vurderes.

Forventet respons ved kjemoterapi er svært liten hos BRAF muterte, men kan vurderes unntaksvis hos pasienter med god funksjonsklasse og som har kontraindikasjoner for immunterapi og BRAF hemmere.

Pasienter med behandlingsresistente multiple metastaser til en underekstremitet kan vurderes for ILP (isolated limb perfusion) og pasienter med behandlingsresistente hudmetastaser kan vurderes for elektrokjemoterapi. Strålebehandling bør vurderes ved symptomgivende metastaser i hud der kirurgisk behandling eller elektrokjemoterapi ikke er aktuelt, eller eventuell systemisk behandling ikke har effekt (4).

Virkningsmekanisme

Relatlimab er et antistoff som binder til «anti-lymfocytt aktiverings gen-3» (LAG-3) på T celler og fører til økt stimulering og aktivering av T celler som kan gi en anti-tumorrespons (7).

Nivolumab et antistoff som binder til programmert celledød-1 (PD-1) reseptoren på T-celler. Dermed blokkeres interaksjonen mellom PD-1 og ligandene PD-L1 og PD-L2, slik at T-celleresponsen, inkludert anti-tumorresponsen, forsterkes (8).

Tidligere godkjent indikasjon

N/A

Mulig indikasjon

Førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabelt eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg) (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 én randomisert, dobbeltblindet, multisenter, fase II/III klinisk studie.

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (≥ 12 år) med malignt melanom stadie III (ikke-resektabelt) eller stadie IV (N = 714)	Relatlimab 160 mg + nivolumab 480 mg hver 4. uke	Nivolumab 480 mg hver 4. uke	<u>Primært utfallsmål:</u> Progresjonsfri overlevelse (PFS) <u>Sekundære utfallsmål:</u> Totaloverlevelse (OS), responsrate (ORR) <u>Andre utfallsmål:</u> sikkerhet, ++	NCT03470922 RELATIVITY- 047-studien fase II/III	Resultater foreligger (5) Estimert avsluttet 30 november 2023.

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt -	- Det finnes flere norske ferdigstilte metodevurderinger for immunterapier innenfor samme indikasjon (se NyeMetoder ID2015_053 , ID2014_034 , ID2014_036) i tillegg til en fullstendig metodevurdering for indikasjonen (se NyeMetoder ID2014_031).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt –	- Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt (9).
Metodevarsel	- Det foreligger minst ett relevant metodevarsel (1, 6).

4. Referanser

1. Nivolumab + relatlimab: Advanced malignant melanoma - first-line [nettdokument]. Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdatert oktober 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/nivolumab-relatlimab/>
2. Føflekkreft - malignt melanom. Norsk Helseinformatikk (NHI). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/foflekker-pigmenterte-utslett/foflekkreft-malignt-melanom/>
3. Årsrapport 2020 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for melanom. Oslo: Kreftregisteret, 2021. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2021/arsrapport-nasjonalt-kvalitetsregister-for-melanom-2020.pdf>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne melanomer. Oslo. Helsedirektoratet. 2020. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-melanomer-handlingsprogram>
5. Tawbi H.A, et al, Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma, N Engl J Med 2022;386:24-34.
6. Nivolumab and relatlimab for untreated advanced or metastatic melanoma – first line. Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2019. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 24118. Tilgjengelig fra: <https://www.io.nihr.ac.uk/report/nivolumab-and-relatlimab-for-untreated-advanced-or-metastatic-melanoma-first-line/>
7. Maruhashi T, et al. LAG-3: from molecular functions to clinical applications. *J Immunother Cancer*. 2020;8(2):e001014. doi:10.1136/jitc-2020-001014
8. Preparatomtale – Opdivo. Statens Legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf
9. Nivolumab-relatlimab for untreated advanced or metastatic melanoma [ID1688]. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. [oppdatert februar 2022]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10581>

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](#). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_054 Relatlimab / nivolumab (Opdivo) i kombinasjon til førstelinjebehandling av avansert (ikke-resektabel eller metastatisk) melanom hos pasienter fra 12 år (som veier minimum 40 kg)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Nivolumab monoterapi eller kombinasjonen ipilimumab+nivolumab Ipilimumab+nivolumab særlig, men også nivolumab monoterapi
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Ja I tillegg. Den vil være et nytt verktøy i verktøyskassa. Dersom den blir likestilt med IPI/ NIVO i LIS anbudet kan det medføre en prisreduksjon. OS data er ikke modne, slik at det foreløpig er vanskelig å sammenligne behandlingene. Bivirkningsprofilen ser ut til å være bedre enn ved IPI/ NIVO, særlig for grad 3-4 bivirkninger. PFS ved 12 mndr er omtrent lik.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Rundt 150 per år
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	
For metoder som ikke er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland Universitetssjukehus	Kreftavd.	Oddbjørn Straume, overlege/professor, dato: 22/3-22

Supplerende innspill fra Barne- og ungdomsklinikken, Haukeland universitetssjukehus v/Ingrid Kristin Torsvik (3.april 2022):

Vi har ingen erfaring med denne pasientgruppen da denne diagnosen opptrer ekstremt sjeldent hos barn < 15 år og det er kun de siste årene at vi har tatt imot eldre ungdom. (Årlig insidens 9/million alder 15-19 år (the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Cancer Statistics Review 1975-2014))

Derfor er det vanskelig å komme med noe fornuftig innspill, tenker at vi får slutte oss til innspill fra voksen-onkologene.

Nivolumab kjenner vi fra andre studier hos barn – bl. a høygradige gliomer/residiv medulloblastom. Den er relativt godt tolerert hos barn.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_054

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram for maligne melanomer, oppdatert 22.05.20

2. Helsedirektoratet ser

- ikke behov for en nasjonal metodevurdering ☐

- behov for en:

Fullstendig metodevurdering ☐

Hurtig metodevurdering ☒

Forenklet metodevurdering ☐

Begrunnelse/ utfyllende kommentarer:

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

Navn: Ingunn Løvstad Sørensen
E-post: Ingunn.Lovstad.Sorensen@helsedir.no
Tlf.: 97969309

4. Eventuelle andre innspill (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☐, siden.....(dato)..... NEI ☐

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

Nytt virkestoff i kombinasjon. Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene

Saksnummer 082-22 Oppsummering fra sekretariatet

ID2022_055 Loncastuximab tesirine til behandling av voksne med relapserende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarslet:

- Nytt virkestoff. Metoden har MT i USA, men foreløpig ikke i Norge og EU. Er under vurdering hos EMA. Tilkjent orphan drug designation.
- Legemiddelform: pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.
- Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) utgjør omtrent 35% av alle tilfeller av non-Hodgkin-lymfom på verdensbasis. Aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder.
- Registreres om lag 350 tilfeller årlig i Norge. Median alder om lag 70 år. Usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuelle for metoden.
- Dagens standardbehandling er rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi i førstelinje.
- Loncastuximab tesirine er et antistoff-konjugat. Binder seg til og dreper maligne B-celler som uttrykker CD19.
- Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for pasienter med maligne lymfomer, oppdatert i 2021.
- Identifisert en klinisk fase II studie som er avsluttet og hvor resultater foreligger.
- Finnes flere igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger av andre virkestoffer ved liknende indikasjoner. F.eks. [ID2017_105](#) + [ID2019_143](#) (Axicabtagene ciloleucel –Yescarta – ikke innført). [ID2019_035](#) (Polatuzumabvedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab – innført). [ID2020_111](#) (Tafasitamab – under metodevurdering).
- Legemiddelverket foreslår en forenklet vurdering.

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

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Etablert behandling: DLBCL er den vanligste formen for non-Hodgkin lymfom. Ca. 40% av pasientene med denne diagnosen vil ikke kureres med 1. linjes behandling. Av disse vil ca. 15% kunne kureres med 2. linjes behandling bestående av høydose kjemoterapi og autolog stamcellestøtte. Pasienter med residivert eller refraktær DLBCL har dårlig prognose, spesielt gruppen som ikke er aktuell for høydosebehandling (grunnet alder, komorbiditeter, kjemorefraktær sykdom e.l.). Per i dag har vi flere kjemoterapiregimer som vi anvender i residivsituasjoner, men et mindretall av pasienter responderer på disse, spesielt ikke gruppen med primær refraktær sykdom. Jo flere linjer pasienten har mottatt jo mindre er sannsynligheten for respons på neste linjes kjemoterapi. Polatuzumab vedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin brukes i klinisk praksis og er et alternativ for denne pasientgruppen. CAR-T behandling ville ha vært høyaktuell for denne gruppen dersom den var godkjent. For tiden er det et CU program på et bispesifikt antistoff, glofitamab, som også er aktuell for denne gruppen med pasienter.

Komparator: Ved behov for komparator foreslås studiet publisert i 2019 av Sehn et al: NCT02257567 vedrørende polatuzumab vedotin, bendamustine og rituximab for pasienter med residiv/refraktær DLBCL. SCHOLAR-1 studien publisert i 2017 (Crump et al) gir et inntrykk av prognosen til den aktuelle pasientgruppen.

Plass i norsk klinisk praksis: Det er klinisk behov for metoden da det trengs ytterligere behandlingsmuligheter for denne pasientgruppen. Innspillet beskriver også resultater av studier – se vedlegget for detaljer.

Pasientpopulasjon i Norge: Det vises til tall angitt over, der DLBCL er den største undergruppen av NHL, og der ca. 30% av disse vil kunne være aktuell for denne behandlingen.

NYE METODER

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Etablert behandling: Vanskelig pasientgruppe med lav sannsynlighet for respons på etablert behandling, og lav sannsynlighet for kurasjon. Det er kun høydosebehandling med autolog stamcellestøtte som har en realistisk sannsynlighet for kurasjon per i dag, den brukes gjerne i 2. linje, all den tid Norge ikke har innført immunterapi av typen chimær antigen reseptor T-celle terapi (CAR-T), også dette rettet mot CD 19 slik andre land har.

Komparator: For Norge vil komparatoren for denne behandlingen være rituximab (R) sammen med 3. linje kjemoterapi av en type pasienten ikke har fått før. Valg av regime vil basere seg på type behandling pasienten har fått i 2. linje og individuelle faktorer, så en vektet komparator må brukes.

Plass i norsk klinisk praksis: Data fra LOTIS-2 er litt tidlige og ikke så lovende. Resultatene ligger på linje med flere andre preparater testet i 3. linje, der vi utover polatuzumab vedotin foreløpig ikke har tilgang til noen. En tidlig metodevurdering vil gå på bekostning av andre, og vi mener nye metoder vil måtte prioritere CAR-T søknader, der Yescarta forventes å få MT for 2. linje om kort tid. Dersom godkjenning gis for Loncastuximab tesirine vil denne metoden komme i tillegg til de vi allerede har.

Pasientpopulasjon i Norge: Estimerer at 30-50 pasienter vil kunne være aktuell for metoden.

Andre forhold: Fra lymfomgruppen i OUS er det tydelig anbefaling å prioritere ID2022_053 Zanubrutinib framfor ID2022_055 Loncastuximab.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plasseres hos RHF-ene.

Metodevarsel for legemiddel

1. Status og oppsummering

Loncastuximab tesirine til behandling av voksne pasienter med relapserende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)

1.1 Oppsummering*

Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har MT i USA, men har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, og er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (4). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1).

1.2 Kort om metoden

ATC-kode: L01FX

Virkestoffnavn:
Loncastuximab tesirine

Handelsnavn: N/A

Legemiddelform:
Pulver til konsentrat til
infusjonsvæske, oppløsning

MT-søker/innehaver: FGK
Representative Service
GmbH (1)

1.3 Metodetype

- ☒ Legemiddel
☐ Annet

1.4 Tag (merknad)

- ☐ Vaksine
☐ Avansert terapi (gen-/celleterapi)
☐ Medisinsk stråling
☐ Krever tilhørende diagnostikk eller medisinsk utstyr
☐ 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 | ☐ 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](https://om.mednytt.no).

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsok.no).

2. Beskrivelse av metoden

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) utgjør om lag 35 % av alle tilfeller av non-Hodgkin-lymfom på verdensbasis, og det registreres om lag 350 tilfeller årlig i Norge (2). DLBCL er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Pasientene er ofte alvorlig syke med rask sykdomsprogresjon, stor tumorutbredelse og allmennsymptomer, og ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder. Rundt 50-60% av pasienter med DLBCL vil kunne kureres med kombinasjons-kjemoterapi, men mange av pasientene vil ikke respondere på førstelinjebehandlingen eller får tilbakefall. Median alder ved diagnose er om lag 70 år og fordelingen er omtrent lik mellom menn og kvinner (3). Det er usikkert hvor mange norske pasienter som vil være aktuell for metoden.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer for pasienter med maligne lymfomer, oppdatert i 2021 (3). For pasienter med DLBCL er standardbehandling rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi i første linje. For pasienter som ikke blir kurert i første linje er anbefalingen at residiv/ progresjon hos pasienter <65–70 år behandles med kjemoterapi, som regel i kombinasjon med rituksimab. Konsolidering med HMAS for de som responderer (3).

Virkningsmekanisme	Loncastuximab tesirine er et antistoff-konjugat som består av et humanisert antistoff som binder seg til molekylet CD19 i tillegg til å være konjugert til SG3199 som er et cytotoxin. Legemiddelet er designet for å binde seg til og drepe maligne B-celler som uttrykker CD19.
Tidligere godkjent indikasjon	Ingen
Mulig indikasjon	Relapserende eller refraktær DLBCL fra tredje behandlingslinje (4)
Kommentar fra FHI ved Companion Diagnostics	☐ Metoden vil medføre bruk av ny diagnostisk metode (ny diagnostisk praksis) ☒ Metoden vil ikke medføre bruk av ny diagnostisk metode (allerede etablert diagnostisk praksis) ☐ 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. Dette er en åpen, enkeltarmet fase II-studie

Populasjon (n = antall deltakere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Hovedutfallsmål	Studienummer, fase	Tidsperspektiv resultater
Menn og kvinner 18 år eller eldre med patologisk diagnostisert DLBCL, med tilbakefall etter minimum to multiagent behandlings-regimer. (n = 145)	Loncastuximab tesirine som IV-infusjon over 30 minutter på dag 1 hver syklus à 3 uker 150 µg/kg Q3W gjennom to sykluser, deretter 75 µg/kg Q3W for de etterfølgende syklusene i inntil ett år, til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller diskontinuerings-kriter finner sted.	Ingen	Overall response rate (ORR) – tidsramme opp mot 21,5 måneder	NCT03589469 Fase II	Avsluttet mai 2020 Resultater foreligger

3.2 Metodevurderinger og –varsel

Metodevurdering - nasjonalt/lokalt	- Det finnes flere norske igangsatte og ferdigstilte metodevurderinger av andre virkestoffer ved liknende indikasjoner. For status se Nye metoder ID2017_105 + ID2019_143 (Yescarta), ID2019_035 (Duvelisib), ID2020_060 (Polivy) og ID2020_111 (Tafasitamab).
Metodevurdering / systematiske oversikt - internasjonalt -	- Metoden er under vurdering i England (NICE) (5)
Metodevarsel	- Det foreligger minst et relevant metodevarsel (4,6)

4. Referanser

- (1) European Commission; Community Register of orphan medicinal products; EU/3/21/2481. Tilgjengelig fra: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2481.htm>
- (2) Lymfekreftforeningen. Diffust storcellet B-lymfom. [lest 15.12.2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.lymfekreft.no/hva-er-lymfekreft/non-hodgkins-lymfom/undergruppene/diffust-storcellet-b-lymfom/>
- (3) Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. [sist oppdatert desember 2021]. Tilgjengelig fra: <https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lymfekreft-handlingsprogram>
- (4) Specialist Pharmacy Service – Loncastuximab Tesirine: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/loncastuximab-tesirine/>
- (5) Loncastuximab tesirine for treating relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma after 2 or more systemic therapies ID3943: <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta10831>
- (6) [Loncastuximab Tesirine for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma – third line](#). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory; 2021. Health Technology Briefing NIHRIO ID: 26558.

5. Versjonslogg

5.1 Dato	5.2 Endringer gjort i dokument
18.03.2022	Laget metodevarsel*
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret dokumentasjonsgrunnlag basert på nytt søk av DD.MM.ÅÅÅÅ
DD.MM.ÅÅÅÅ	Endret status for metoden

*Et metodevarsel er en kort beskrivelse av en legemiddelindikasjon (metode) på et tidlig tidspunkt, og oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se [Legemiddelsøk.no](https://legemiddelsøk.no). Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for korte og konsise innspill fra avdelinger/fagmiljøer. NB: Ikke legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: ID2022_055 Loncastuximab tesirine til behandling av voksne med relapserende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL)	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	DLBCL er den vanligste formen for non-Hodgkin lymfom. Ca 40% av pasientene med denne diagnosen vil ikke kureres med 1. linjes behandling. Av disse vil ca 15% kunne kureres med 2. linjes behandling bestående av høydose kjemoterapi og autolog stamcellestøtte. Pasienter med residivert eller refraktær DLBCL har dårlig prognose, spesielt gruppen som ikke er aktuell for høydosebehandling (grunnet alder, komorbiditeter, kjemorefraktær sykdom e.l.). Per i dag har vi flere kjemoterapiregimer som vi anvender i residivsituasjoner, men et mindretall av pasienter responderer på disse, spesielt ikke gruppen med primær refraktær sykdom. Jo flere linjer pasienten har mottatt jo mindre er sannsynligheten for respons på neste linjes kjemoterapi. Polatuzumab vedotin i kombinasjon med rituksimab og bendamustin ble godkjent for ett år tilbake, og dette regimet brukes i klinisk praksis og er et alternativ for denne pasientgruppen. Dessverre er ikke CAR-T behandling godkjent, en behandling som ville ha vært høyaktuell for denne gruppen. For tiden er det et CU program på et bispesifikt antistoff, glofitamab, som også er aktuell for denne gruppen med pasienter.

	Ved behov for komperator vil en foreslå studiet publisert i 2019 av Sehn et al: NCT02257567 vedrørende polatuzumab vedotin, benadamustine og rituximab for pasienter med residiv/refraktær DLBCL. SCHOLAR-1 studien publisert i 2017 (Crump et al) gir et inntrykk av prognosen til den aktuelle pasientgruppen.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Det er utvilsomt behov for ytterligere behandlingsmuligheter for denne pasientgruppen. SCHOLAR-1 studien som ble publisert i 2017 viste at pasienter med refraktær DLBCL har en ORR på 26% og en median overlevelse på 6 mnd med standard residivbehandling (immunkjemoterapi). I studiet som lå til grunne for godkjenning av polatuzumab vedotin kombinert med rituximab og bendamustin (PV/R/B) oppnådde de en ORR på 47% og CR: 42% med median PFS: 9,5mnd og median OS: 12mnd. For den aktuelle metoden som skal til vurdering nå foreligger det et fase 2 studie. I studiet er det inkludert 145 tungt forbehandlede pasienter med R/R DLBCL, der loncastuximab tesirine administreres som monoterapi. ORR: 48%, CR: 24%, median PFS: 5mnd og median OS: 10mnd. Således er resultatene noe dårligere enn for PV/R/B, men pasientgruppen fremstår kanskje som en prognostisk noe dårligere gruppe. Når overlevelsesgrafene sammenlignes er 15mnd PFS <20% med loncastuximab tesirine, mens for PV/R/B er den på nærmere 40%. Samlet sett vil loncastuximab tesirine sannsynligvis ha en lik rolle som BV/R/B. Spesielt der pasientene tidligere har mottatt bendamustin eller er rituximab refraktære vil loncastuximab tesirine være aktuell. Det er også mulig at den kan brukes sekvensielt med BV/R/B. Det ville være interessant med et studie der de to alternativene sammenlignes mot hverandre. Uansett er resultatene for loncastuximab tesirine bedre

	enn resultatene i scholar studien, slik at det er utvilsomt et bedre alternativ enn standard kjemoterapi regime.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	Det vises til tall angitt over der DLBCL er den største undergruppen av NHL og der ca 30% av disse vil kunne være aktuell for denne behandlingen.
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

Sykehus	Avdeling	Fagperson (navn og stilling)
Haukeland universitetssjukehus	Kreftavdelingen	Renate Galleberg (kreftspesialist/overlege)

Innspill til Nye metoder

Nye metoder innhenter innspill fra fagmiljøer i helseforetakene for å hjelpe Bestillerforum for nye metoder med å prioritere hvilke metoder det skal gjøres nasjonale metodevurderinger på og hvilken type metodevurdering det er mest hensiktsmessig å gi oppdrag om. Innspillene blir lagt ved sakspapirene til Bestillerforum som også blir publisert på nyemetoder.no.

Det er behov for **korte og konsise innspill** fra avdelinger/fagmiljøer. NB: **Ikke** legg inn informasjon som kan spores til enkeltpasienter.

Metode: : ID2022_055 Loncastuximab tesirine til behandling av voksne med relapserende eller refraktær diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL).	
Spørsmål	Faglige innspill
Dagens behandling – alternativ - Hva er etablert behandling for pasientgruppen i dag? - Hva bør være komparator i en eventuell metodevurdering? Skriv kort, referer gjerne til ID-nummer hvis det er en metode i Nye metoder.	Denne pasientgruppen med tilbakevendende eller refraktært diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) etter to linjer med behandling er en vanskelig pasientgruppe med lav sannsynlighet for respons på etablert behandling, og lav sannsynlighet for kurasjon. Det er kun høydosebehandling med autolog stamcellestøtte som har en realistisk sannsynlighet for kurasjon per i dag, den brukes gjerne i 2. linje, all den tid Norge ikke har innført immunterapi av typen chimær antigen reseptor T-celle terapi (CAR-T), også dette rettet mot CD 19 slik andre land har. For Norge vil komparatoren for denne behandlingen være rituximab (R) sammen med 3. linje kjemoterapi av en type pasienten ikke har fått før, gjerne da R-Gemox, R-GDP, R-DHAP, R-IME eller R-Polatuzumab vedotin med Bendamustin. Valg av regime vil basere seg på type behandling pasienten har fått i 2. linje og individuelle faktorer, så en vektet komparator må brukes.
Plass i norsk klinisk praksis -Er det klinisk behov for metoden? -Vil metoden bli brukt <i>i stedet for</i> annen behandling (i så fall hvilken) eller vil det komme <i>i tillegg til</i> dagens behandling? Skriv kort om hvor sentral rolle du anser at den foreslåtte metoden har/får i forhold til dagens alternativer.	Vi mener data fra LOTIS-2 er litt tidlige og ikke så lovende. Resultatene ligger på linje med flere andre preparater testet i 3. linje, der vi utover polatuzumab vedotin foreløpig ikke har tilgang til noen. En tidlig metodevurdering vil gå på bekostning av andre, og vi mener nye metoder vil måtte prioritere CAR-T søknader, der Yescarta

	forventes å få MT for 2. linje om kort tid. Dersom godkjenning gis for Loncastuximab tesirine vil denne metoden komme i tillegg til de vi allerede har.
Pasientpopulasjonen i Norge Har du kommentarer til pasientpopulasjonen som kan være aktuell for metoden (avgrensning, størrelse)?	30-50
Andre forhold -Er det andre forhold du mener det er relevant at Bestillerforum er kjent med?	

For metoder som <u>ikke</u> er legemidler (utstyr/prosedyrer) -Er du kjent med om det finnes leverandører av tilsvarende metoder/utstyr?	
--	--

Avsender av faglig innspill:

<u>Sykehus</u>	<u>Avdeling</u>	<u>Fagperson (navn og stilling)</u>
Oslo Universitetssykehus	Avdeling for kreftbehandling	Alexander Fosså

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2022_055

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.).

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:

Nytt virkestoff ved sjelden tilstand innenfor kreftbehandling. Finansierungsansvar passerer hos RHF-ene

Saksnummer: 083-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	08.04.2022

ID2021_045 Vosoritide til behandling av akondroplasi.**Hva saken omhandler i korte trekk**

BioMarin, som er innehaver av markedsføringstillatelsen for vosoritide, har i etterkant av beslutningen i Bestillerforum for nye metoder kommet med innspill til Nye Metoder hvor de argumenterer for hvorfor en kostnad-nytte-analyse etter deres mening ikke er egnet metode for å metodevurdere vosoritide.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder 22.03.2021:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vosoritide til behandling av akondroplasi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Firma anmodes om å leveres inn dokumentasjon til det nordiske HTA-samarbeidet FINOSE.

Legemiddelverket vurdering:

Legemiddelverket vurderer at dokumentasjonen er tilstrekkelig for å gjøre en kost-nytteanalyse, og foreslår at bestillingen med metodevurderingsløp C består, slik at det er mulig å vurdere hvorvidt prioriteringskriteriene er oppfylt.

Vedlegg til saken

Vedlegg 1 – Innspill fra firma – Biomarin

Vedlegg 2 – Egnethetsvurdering fra Staten legemiddelverk

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, Director Nordic Country Manager
Eventuell organisasjon/arbeidsplass	BioMarin International Limited
Kontaktinformasjon (e-post / telefon)	mattias.janzen@bmrn.com / +46 703777970

3. Oppsummert innspill til metoden (besvares av alle)
<u>Purpose of the document</u> Our objective for this document is to appeal the previous decision of Bestillerforums and explain why a cost utility analysis (CUA) is not an appropriate economic method for assessing vosoritide. We will provide a brief background of achondroplasia, the rarity, the significant burden and the unmet need of the disease, and an overview of the clinical evidence of vosoritide. We suggest the appropriate assessment for vosoritide should be based on the clinical evidence on efficacy and safety and budget impact of introducing vosoritide into Norway. The key reasons a CUA would be an inappropriate assessment method are below: • the nature of achondroplasia being a rare disease with only very few patients in Norway • limited clinical expertise in Norway with vosoritide treatment • the uncertainty associated with the lack of long-term evidence

- the uncertainty due to the life-long nature of the disease where clinical evidence is captured for only a limited period of time
- the challenges of capturing long term QoL benefits and long-term cost benefits; most of the benefit on disease burden will be experienced in the longer term and will be thus end up being discounted out and therefore not accurately represented or reflected in a CUA

Disease description

Achondroplasia is a rare, progressive, autosomal dominant genetic disease which causes the inhibition of endochondral bone growth, resulting in extreme short stature, abnormal bone growth and an evolving range of serious and debilitating symptoms and complications over a lifetime reduced life expectancy, and life-long impairments to quality of life (QoL) and activities of daily living (ADL) [1-4]. Achondroplasia is most frequently diagnosed before or shortly after birth based on clinical characteristics and is typically confirmed and differentiated from other forms of dwarfism using genetic testing [1]

Epidemiology

Achondroplasia affects approximately 250,000 people worldwide with an estimated incidence at about 1/25,000 live births [5]. In Norway based on the information from the “Statistics Norway” website, the total number of live births in 2020 in Norway was 52,979 [6]. Applying the estimated birth prevalence to the live births of 2020, approximately 2 new achondroplasia patients are expected to be born every year.

Symptoms and burden of disease

Due to restricted growth, patients with achondroplasia experience extreme short stature (in general, 6 to 7 Standard Deviations (SDS) below the average of unaffected individuals) and disproportionality, which substantially reduces their mobility and reach [7]. In patients with achondroplasia, the final adult height is approximately 125.0 cm in females and 130.0 cm in males [1]. Furthermore, patients with achondroplasia experience a range of lifelong, serious, and debilitating symptoms and complications which progress and evolve over time; these frequently include orthopaedic; neurological; respiratory; ear, nose and throat; and dental problems [1]. A more comprehensive list of common complications by age can be seen in Figure 1 below.

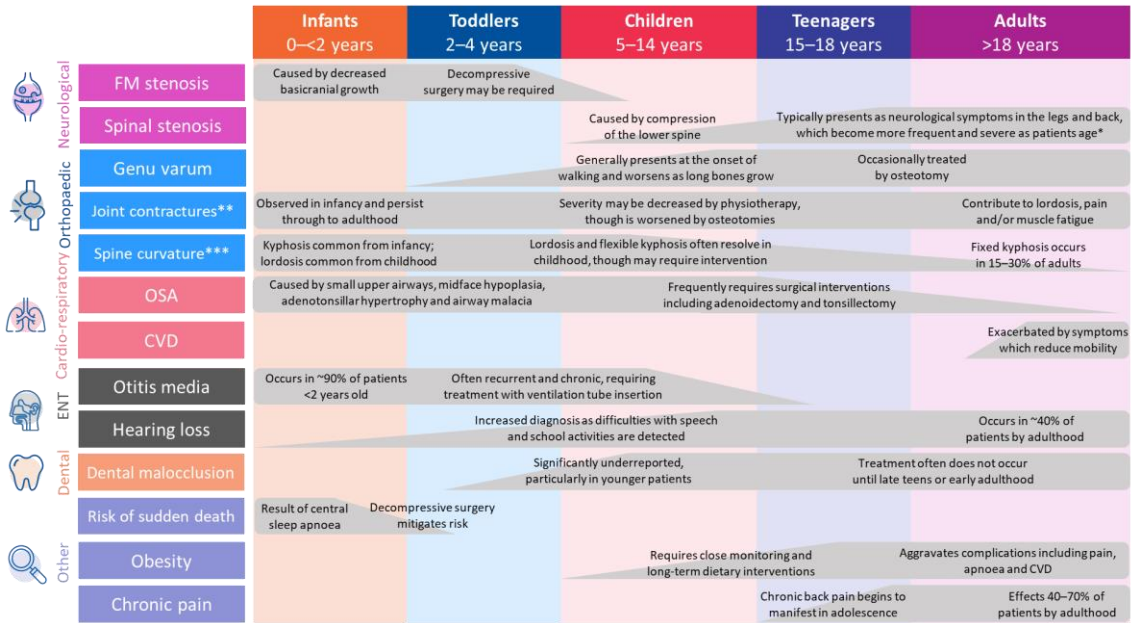
Patients with achondroplasia are often unable to independently conduct activities of daily living such as self-care and hygiene tasks, largely related to impaired mobility and reach [8]. Many patients also face chronic pain because of their symptoms, which further impairs functional independence and places a burden on everyday life .A population-based study on Norwegian community-dwelling adults with genetically confirmed achondroplasia showed that 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 pain [9].

Quality of life (QoL) among the achondroplasia population, including in paediatric and adult patients, is substantially reduced and compared with average stature individuals [10-13], patients with achondroplasia frequently experience impaired school functioning, restricted employment options, increased risk of unemployment, and impaired productivity [14, 15].

Furthermore, achondroplasia patients experience a substantially higher risk of death in their first year of life compared with the general population, primarily due to foramen magnum stenosis and cervicomedullary compression, and invasive surgery is often required to mitigate this risk

[16-18]. For achondroplasia patients who survive into adulthood, the average life expectancy is approximately 10 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 individuals [16, 17].

Figure 1: Onset of common secondary complications of achondroplasia by age



Source: Pauli et al. 2019 [1]

Current management focuses on alleviating symptoms and complications. Patients rely on invasive surgical procedures, many of which are associated with a high risk of complications, and medications to manage the evolving range of symptoms and complications that they experience throughout their lives. Some patients opt to undergo limb lengthening surgical procedures, however they involve very long hospital stays, expose patients to numerous risks of post-operative complications, are tiring for patients and carers and are not solving the underlying cause of achondroplasia and don't address the complications related to it.

Vosoritide

Vosoritide is the first and only pharmacotherapeutic treatment that directly addresses the underlying cause of achondroplasia.

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 achondroplasia by initiating intracellular signals that ultimately inhibit the overactive FGFR3 pathway.

Vosoritide was granted orphan designation (EU/3/12/1094) in 2013 [19] and was licensed by the EMA on the 26th of August 2021 as a therapy for patients with achondroplasia, aged 2 years and older whose epiphyses are not yet closed. The diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing [20]. Vosoritide has been studied in an extensive and robust clinical development programme and has shown clinically and statistically significant efficacy data and a good safety and tolerability profile in paediatric patients.

Vosoritide clinical programme

Despite the rarity of achondroplasia and the limitations accompanied, the efficacy and safety of vosoritide has been investigated within an extensive and robust clinical development programme, which includes Phase II and Phase III placebo-controlled, randomised controlled trials (RCTs) and extension studies, as well as non-interventional natural history studies conducted in patients aged 0–18 years. Available results in patients aged 2–18 years show that vosoritide consistently achieved clinically meaningful sustained height outcomes.

Pivotal Phase III studies (111-301 and extension 111-302)

Design of studies

In the pivotal randomised, double-blind, placebo-controlled 52-week phase III study 111-301, patients were randomised to two groups, either vosoritide (n = 60) or placebo (n = 61) [21]. The vosoritide dose of 15 µg/kg was administered subcutaneously once daily. Prior to randomisation, all patients participated for at least 6 months in an observational study (Study 111-901) [22].

This recorded standing height at baseline and other growth assessments prior to treatment. Patients who had undergone limb-lengthening surgery in the 18 months prior or were planning limb-lengthening surgery during the study period were excluded. The study included a 52-week placebo-controlled treatment phase followed by an open-label extension study in which all patients received vosoritide (111-302) [23].

Results

The primary efficacy endpoint was the change from baseline in Annualised Growth Velocity (AGV) at week 52 compared to placebo. At 52 weeks, the mean incremental AGV was 1.57cm/year (95% CI: [1.22; 1.93], p <0.0001) in favour of vosoritide. The secondary outcome, Height Z-score (number of standard deviations from the mean), which is a relevant patient outcome, has also shown positive results at 52 weeks. The difference in the mean least squares variation between the two groups compared to inclusion was statistically significant and in favour of the vosoritide group: 0.28 SDS (95% CI: [0.17; 0.39], p <0, 0001) [21].

The result of 2 years of follow up in the phase III study (111-301) and its extension (111-302) was recently published by Savarirayan et al, 2021, confirming that the benefits of vosoritide has been sustained in the second year of treatment, without new safety concerns or deterioration in body proportions [23].

Long term phase II studies (111-202 and 111-205)

Design of studies

Patients with achondroplasia were treated with 15 µg/kg/day of vosoritide in an open-label dose escalation study (Study 111-202) [24] and in a long-term extension study (Study 111-205) [25]. Patient data from observational studies were collected to characterise the natural history of achondroplasia. Data on the height of untreated patients with achondroplasia-adjusted for age and sex were used as a historical control variable to assess the effect on height after up to 5 years of vosoritide treatment.

Results

The cumulative incremental growth for the patients who received vosoritide versus historical control was 9.08 cm [26]. In the extension study 111-205, improvement in AGV was reported in

all cohorts persisting up to 5 years, with mean (SD) variations in AGV at 48 months and at 60 months in all the cohorts compared to baseline being 1.65 (1.14) and 1.35 (1.07) cm / year, respectively, and statistically significant ($p < 0.0001$). The maintenance of effect on AGV over 60 months with vosoritide is observed in the context of a natural downward trend in growth velocity of approximately 0.2 cm/year in children with achondroplasia of this age group [25].

Justification for not undertaking a CUA for vosoritide

In certain cases, a cost utility analysis cannot effectively evaluate the benefit of a treatment; this is especially the case with novel therapies in the space of rare diseases. Vosoritide is an innovative treatment which addresses the underlying cause of achondroplasia, a rare disease with few patients in Norway. As such, there is sufficient justification to seek an exemption from a CUA. The reasons are stated below:

- CUA is not an appropriate evaluation method due in part to the rarity of the disease and the nature of achondroplasia where there is uncertainty in long term outcomes which are not possible to address with clinical trial data. Specifically:
 - Treatment with vosoritide is approved to start from the age of 2 years and stops when epiphysis growth plates close for the patient. It is only possible to treat patients while they still have their epiphyses open. Consequently, the duration of treatment with vosoritide is connected to the period of a patient's life generally from 2 years up to a maximum of 18 years of age. However, achondroplasia is a lifelong disease with a range of complications occurring throughout the patient's life. Therefore, in a cost utility analysis there will be an upfront cost associated with drug acquisition that will be incurred in the early years until growth plates close but the benefits of treatment with vosoritide will accrue over the lifetime of the patient.
 - Complications are key outcomes that will impact QALYs but have not been measured in the trial program due to variation in time when they will occur in a patient's life (many occur later in life and beyond the time frame of the trials). Consequently, the trial used objective measures such as growth to measure efficacy, which must be indirectly mapped to QALYs and this creates uncertainty.
 - Achondroplasia is a rare disease, with potentially severe complications that start early in life and progress throughout patients' lives. These complications can vary to each achondroplasia patient increasing uncertainty for group assessment, they develop throughout the lifetime and require multiple treatments including surgeries of varying degrees of invasiveness. These ultimately affect the QoL and can even reduce the overall lifespan. A cost-utility analysis therefore cannot fully capture or represent the benefits of treatment when the patient is treated in their younger years as is the case with vosoritide. This would potentially lead to an underestimation of the potential benefit on cost savings and avoidance of surgeries in later age and possible complications, a number of clinical complications and effect on the QoL, as discussed in the clinical section.
- The clinical experience component for the patient population of achondroplasia cannot be fully captured in a cost utility analysis to the same extent as it can in more common diseases.

- Current standard of care is focused on managing the range of symptoms and complications that each patient presents with. A comparison therefore between vosoritide and a single treatment is not practical or possible in a cost-utility analysis.
- The calculation of QALYs would be based on the primary outcomes of the vosoritide clinical programme. As vosoritide is the first pharmacotherapeutic treatment to be licensed in achondroplasia in the European Union, the long-term evidence base is still being developed. This will mean the true QALYs will be under-represented within a cost utility analysis.

There is conflicting or lack of evidence regarding the impact achondroplasia has across different domains of QoL which can only be over the lifetime of achondroplasia patients, based on clinical opinion. As a result of the inherited nature of the disease, estimations of QALYs will be inherent with uncertainty due to clinical assumptions on complications / disutilities and the inherent disability paradox in capturing these utilities [27] .

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:

The treatment is fully reimbursed in Germany and is also available through early access programmes in France and Portugal. Furthermore, vosoritide is available through either individual funding on Name Patient Basis in several countries including Switzerland, Austria, Luxembourg and Israel.

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

Beskriv kortfattet:

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

The potential eligible population to be treated with vosoritide should be based on the EMA approved indication for the treatment of achondroplasia in patients 2 years of age and older

whose epiphyses are not closed. The diagnosis of achondroplasia should be confirmed by appropriate genetic testing [20].

According to the calculations based on information from the epidemiological data (1:25,000 live births, as described in Section 3), 2 new patients are expected to be born in Norway with achondroplasia every year and 30-40 patients would be eligible candidates for vosoritide treatment, aged 2 to the time epiphyses close, according to the EMA indication.

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

Beskriv kortfattet:

Current management focuses only on alleviating symptoms and complications. Patients rely on invasive surgical procedures, many of which are associated with a high risk of complications, and medications to manage the evolving range of symptoms and complications that they experience throughout their lives. Some patients opt to undergo limb lengthening surgical procedures, however, these procedures involve a lot of risks without addressing the underlying cause of disease

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:

The assessment route should be focused on clinical effectiveness and budget impact of introducing vosoritide to Norway. 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 considered:

- 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 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:

Yes, granted on 26 August 2021

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, manufacturer and authorization holder for Voxzogo (vosoritide).

References

1. Pauli, R.M., *Achondroplasia: a comprehensive clinical review*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2019. **14**(1): p. 1.
2. Ireland, P.J., et al., *Optimal management of complications associated with achondroplasia. The application of clinical genetics*, 2014. **7**: p. 117-125.
3. Shirley, E.D. and M.C. Ain, *Achondroplasia: manifestations and treatment*. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2009. **17**(4): p. 231-241.
4. Merker, A., et al., *Growth in achondroplasia: Development of height, weight, head circumference, and body mass index in a European cohort*. Am J Med Genet A, 2018. **176**(8): p. 1723-1734.
5. Orphanet. Achondroplasia. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=15. Last accessed: October 2020.
6. Norway, S. *Live Births Norway*. [cited 2022].
7. Chilbule, S.K., V. Dutt, and V. Madhuri, *Limb lengthening in achondroplasia*. Indian journal of orthopaedics, 2016. **50**(4): p. 397-405.
8. Alade, Y., et al., *Cross-sectional assessment of pain and physical function in skeletal dysplasia patients*. Clin Genet, 2013. **84**(3): p. 237-43.
9. Fredwall, S.O., et al., *High prevalence of symptomatic spinal stenosis in Norwegian adults with achondroplasia: a population-based study*. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2020. **15**(1): p. 123.
10. Gollust, S.E., et al., *Living with achondroplasia in an average-sized world: An assessment of quality of life*. American Journal of Medical Genetics Part A, 2003. **120A**(4): p. 447-458.
11. Lorne, H., C.J. Newman, and S. Unger, *Is height important for quality of life in children with skeletal dysplasias?* Eur J Med Genet, 2020. **63**(4): p. 103816.
12. Witt, S., et al., *Quality of life of children with achondroplasia and their parents - a German cross-sectional study*. Orphanet J Rare Dis, 2019. **14**(1): p. 194.
13. Witt, S., et al., *Understanding, Assessing and Improving Health-Related Quality of Life of Young People with Achondroplasia- A Collaboration between a Patient Organization and Academic Medicine*. Pediatr Endocrinol Rev, 2017. **15**(Suppl 1): p. 109-118.
14. Roizen, N., E. Ekwo, and C. Gosselink, *Comparison of education and occupation of adults with achondroplasia with same-sex sibs*. American Journal of Medical Genetics, 1990. **35**(2): p. 257-260.
15. Pan W, Guillen-Navarro E, Queisser-Wahrendorf A, et al. *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. 2020. San Antonio, TX, USA.
16. Hecht, J.T., et al., *Mortality in achondroplasia*. American journal of human genetics, 1987. **41**(3): p. 454-464.
17. Wynn, J., et al., *Mortality in achondroplasia study: a 42-year follow-up*. Am J Med Genet A, 2007. **143a**(21): p. 2502-11.
18. Matsushita, T., et al., *FGFR3 promotes synchondrosis closure and fusion of ossification centers through the MAPK pathway*. Hum Mol Genet, 2009. **18**(2): p. 227-40.
19. Food and Drug Administration. *Orphan drug designation for modified recombinant human C-type natriuretic peptide (CNP)*. Available at:

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/ood/detailedIndex.cfm?cfgridkey=386012>. Last accessed: November 2020.

20. Agency, E.M., *Summary of Product Characteristics, Voxzogo* 2021.
21. Savarirayan, R., 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**(10252): p. 684-692.
22. *NCT01603095, 111-901, Natural History Study*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01603095>.
23. Savarirayan, R., et al., *Rationale, design, and methods of a randomized, controlled, open-label clinical trial with open-label extension to investigate the safety of vosoritide in infants, and young children with achondroplasia at risk of requiring cervicomedullary decompression surgery*. Sci Prog, 2021. **104**(1): p. 368504211003782.
24. Savarirayan, R., et al., *C-Type Natriuretic Peptide Analogue Therapy in Children with Achondroplasia*. N Engl J Med, 2019. **381**(1): p. 25-35.
25. Hoover-Fong, *Vosoritide for Children with Achondroplasia: A 60-month update from an ongoing Phase 2 clinical trial*, in *CMG Annual Clinical Genetics Meeting*. 2021.
26. EMA, *Voxzogo: EPAR- Public Assessment Report*. 2021.
27. O'Hara, J., et al., *Evidence of a disability paradox in patient-reported outcomes in haemophilia*. Haemophilia, 2021. **27**(2): p. 245-252.



Bestilling nr: ID2021_045

Tittel på bestillingen:

Vosoritide – Behandling av akondroplasi

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Akondroplasi er den vanligste formen for kortvokstheth med forandringer i skjelettet (skjelettdysplasi). Akondroplasi skyldes en mutasjon i *FGFR3*-genet hvor bruskcellene påvirkes, spesielt i de lange rørknoklene i armer og ben, ryggvirvlene og hodeskallen. Gjennomsnittlig høyde hos voksne med akondroplasi er rundt 123–125 centimeter for kvinner og 130–134 centimeter for menn. De fleste med akondroplasi lever vanlige liv, men kortvoksthethen og det å være synlig annerledes kan gi utfordringer i dagliglivet, i tillegg medisinske komplikasjoner som kan oppstå. Den motoriske utviklingen er forsinket hos barn med akondroplasi, men den intellektuelle utviklingen er normal (1).

Vosoritide er en ny behandlingsmetode med formål å øke vekst og endelig høydemål hos personer med akondroplasi. Vosoritide fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) fra EMA 26.08.2021 for behandling av akondroplasi hos pasienter som er 2 år og eldre, der epifysen ikke er lukket. Vosoritide administreres som en daglig subkutan injeksjon.

Den pivotale kliniske studien som lå til grunn for MT er en randomisert, dobbelblindet placebokontrollert fase III-studie med 121 barn i alderen 5-17 år. Pasientene ble randomisert 1:1 i en behandlingsperiode på 52 uker. Barna som fikk behandling med vosoritide vokste ca. 1,57 cm mer i løpet av de 52 ukene sammenlignet med barna som fikk placebo. Etter de 52 ukene kunne pasienter i placeboarmen krysse over og motta behandling med vosoritide i en åpen forlengelsesstudie. Pasientene blir fulgt inntil de når forventet voksen-høyde (near-final adult height) eller 5 år, avhengig av hvem som inntreffer først. Den åpne forlengelsesstudien er pågående. Det ble publisert 2-årsdata fra denne studien i august 2021.

Bestillerforum RHF bestilte den 22.03.2021: «*En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for vosoritide til behandling av akondroplasi. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Firma anmodes om å leveres inn dokumentasjon til det nordiske HTA-samarbeidet FINOSE.*»

Legemiddelkostnader (inkl. mva.)

Vosoritide er ikke markedsført i Norge og det foreligger ikke pris.

Finansieringsordning:

Sykehus (H-resept)

Markedsføringstillatelse (MT):

Vosoritide fikk innvilget europeisk markedsføringstillatelse (MT) fra EMA 26.08.2021.

Leveringstid:

Ikke kjent



Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bakgrunn/forslag:

BioMarin, som er innehaver av markedsføringstillatelsen for vosoritide, har i etterkant av beslutningen i Bestillerforum RHF kommet med innspill til Nye Metoder hvor de argumenterer for hvorfor en kostnad-nytte-analyse etter deres mening ikke er egnet metode for å metodevurdere vosoritide.

BioMarin oppgir følgende hovedårsaker:

- the nature of achondroplasia being a rare disease with only very few patients in Norway
- limited clinical expertise in Norway with vosoritide treatment
- the uncertainty associated with the lack of long-term evidence
- the uncertainty due to the life-long nature of the disease where clinical evidence is captured for only a limited period of time
- the challenges of capturing long term QoL benefits and long-term cost benefits; most of the benefit on disease burden will be experienced in the longer term and will be thus end up being discounted out and therefore not accurately represented or reflected in a CUA

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anerkjenner at kostnad-nytte-analyser blir mer krevende i saker med mangelfull dokumentasjon, men vurderer at utfordringene skissert i innspillet fra BioMarin ikke er unike for vosoritide. Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet.

BioMarin ga også 10.03.2021 et lignende innspill til Bestillerforum. Dette innspillet var en del av saksgrunnlaget da Bestillerforum besluttet at det skulle gjennomføres en kostnad-nytte-vurdering for vosoritide. Det er ikke tilkommet nye opplysninger siden bestillingstidspunktet.

Firma har gitt innspill til NICE i England om å utsette oppstarten av metodevurderingen for vosoritide (2). Her fremkommer det at arbeidet med å utforme en prosjektskisse vil finne sted i 2023.

Formålet med metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. I innspillet beskriver BioMarin hva de ser hensiktsmessig å levere av dokumentasjon til en metodevurdering, men ikke hvordan de har tenkt til å vise at prioriteringskriteriene er oppfylt for vosoritide.

Legemiddelverket vurderer at dokumentasjonen er tilstrekkelig for å gjøre en kost-nytte-analyse, og foreslår at bestillingen med metodevurderingsløp C består, slik at det er mulig å vurdere hvorvidt prioriteringskriteriene er oppfylt.



Kilder:

- 1) Sunnaas sykehus – Akondroplasi. Hentet 22.03.22. Lenke: [Akondroplasi - Sunnaas sykehus](#)
- 2) National Institute of Health and Care Excellence (NICE) - Vosoritide for treating achondroplasia in children and young people under 18 years [ID3807]. Hentet 25.03.2022. Lenke: [Project information | Vosoritide for treating achondroplasia in children and young people under 18 years \[ID3807\] | Guidance | NICE](#)

Saksnummer: 084-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Folkehelseinstituttet
Dato:	25.03.2022

Hva saken omhandler i korte trekk

I mai 2021 fikk Folkehelseinstituttet i oppdrag å gjennomføre en hurtig metodevurdering av Stockholm-3 test til beregning av risiko for prostatakreft (ID2021_058). Folkehelseinstituttet gir her en kortfattet oppsummering av fremdriften i arbeidet, dette ment til orientering.

Tidslinje

- **17. juni 2021:** Folkehelseinstituttet kontaktet produsent om mulighet for å sende dokumentasjon.
- **25. august 2021:** Folkehelseinstituttet avholdt oppstartsmøte møte med produsent og fikk bekreftet at produsent ønsket å sende inn dokumentasjon.
- **Oktober 2021:** Produsenten ba om innspill til dokumentasjonen som de planla å sende inn, særlig mht en helseøkonomisk analyse. FHI klargjorde kriteriene for gjennomføring av en kostnadsminimeringsanalyse og understrekte at forutsetningene som legges til grunn i analysen må være i tråd med norsk klinisk praksis.
- **17. desember 2021:** Dokumentasjonspakke ble oversendt til FHI. Dokumentasjonspakken var basert på en kostnadsminimeringsanalyse som indikerte at innføring av testen vil gi reduserte kostnader i et helsetjenesteperspektiv sammenlignet med dagens praksis.
- **Januar og februar 2022:** Folkehelseinstituttet etablerte god dialog med de to fagekspertene som ble oppnevnt av de regionale helseforetakene. Etter gjennomgang av dokumentasjon konkluderte Folkehelseinstituttet, i samråd med kliniske fagekspertene, at den innsendte kostnadsminimeringsanalysen baserte seg på forutsetninger som ikke overensstemmer med norsk klinisk praksis, særlig når det gjelder andel pasienter som henvises til MR og biopsi.
- **8. mars 2022:** Folkehelseinstituttet informerte produsent om at den innsendte dokumentasjonen ikke var tilstrekkelig til å lede frem til en godt belyst beslutning.
- **14. mars 2022:** Produsent bekreftet at de har til hensikt å sende inn revidert dokumentasjon. FHI har foreløpig ikke fått estimert noen dato for når den nye dokumentasjonspakken kan forventes.

Saksnummer: 085-22.

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	11.04.2022

ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom. Oppfølging av sak 206-2021.

Hva saken omhandler i korte trekk

Forslaget ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom ble behandlet i Bestillerforum for nye metoder 22.11.2021.

Følgende står i protokollen fra møtet:

Det er behov for ytterligere avklaringer av finansieringsansvaret for metoden som er til hjemmebruk.

Beslutning

Fagdirektørene ber Helse- og omsorgsdepartementet om en avklaring av finansieringsansvaret for utstyr for temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom beregnet for hjemmebehandling. Saken tas deretter tilbake til Bestillerforum.

Fagdirektør i Helse Nord orienterer i møtet om status for tilbakemelding fra Helse- og omsorgsdepartementet.

Vedlegg til saken

Vedlegg 1 – Oppsummering fra Bestillerforum 22.11.2021 (se sakspapirene for sak 206-21 for alle dokumenter til saken)

Vedlegg til sak 085-22

Saksnummer 206-21 Oppsummering fra sekretariatet

ID2021_123 Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom (eksempel på produkt Airsonett Air 4 (forslag))

Kort om metoden fra forslaget:

- Forslagsstillere er firmaet Airsonett AB, produsent av Airsonett Air 4.
- Forslaget gjelder metoden Temperaturregulert Laminær Luftstrøm (TLA) og produktet Airsonett Air 4.
- Metoden innebærer nattlig hjemmebehandling og dreier seg om at luften fra soverommet suges inn i et apparat med HEPA-filter som oppgis å fjerne 99,5% av alle partikler over 0,5 mikrometer. Luften kjøles noe ned og spres over pasientens pustesone i en «luftdusj».
- teknologien bak «ren-roms prinsippet» (ref. operasjonssaler).
- TLA er indisert som tilleggsbehandling ved GINA steg 4-5 alvorlighetsgrad ved astma, og kan være et alternativ før man vurderer biologisk behandling.
- Signifikant kostnadsbesparelse ved at en pasient kan behandles med TLA i stedet for å tilbys behandling med biologiske legemidler.
- TLA kan være aktuelt for pasienter som allerede benytter biologisk behandling hvis man ikke har oppnådd tilstrekkelig sykdomskontroll.
- TLA-behandling koster om lag 30.000 kroner pr år, ved leie av maskin.
- Det finnes ikke sammenliknbare metoder ifølge forslagsstiller. Eventuell sammenlikning må gjøres mot biologisk behandling med omalizumab (Xolair) og dupilumab (Dupixent), men det er da helt andre behandlingsprinsipper og metoder.
- Oppgir at kliniske studier viser effekt både på eksaserbasjoner, livskvalitet, symptomskåre på astma og eksem.
- I UK er metoden vurdert av NICE, National Institute for Health and Care Excellence).
- I Sverige er metoden anbefalt til bruk av Socialstyrelsen, Lakemedelsverket. Svensk barnelegeforening anbefaler metoden i sine retningslinjer for behandling av astma.
- Metoden er i dag til utprøving hos pasienter fra flere klinikker i Norge.
- Ca 10% av befolkningen har astma. Ca 10-20% av denne gruppen har alvorlig astma og om lag halvparten har sannsynligvis en allergisk drevet sykdom. For barnepopulasjonen med astma har opptil 80% en allergisk komponent i sykdomsbildet.
- Metoden forskrives som et medisinsk hjelpemiddel og behandlingen skjer hjemme hos pasienten.
- Finansieringsansvaret må avklares da dette er en metode som skal initieres av spesialisthelsetjenesten, men behandlingen skal skje hjemme hos pasienten.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet

- Airsonett Air4 er en temperaturregulert luftrensers tiltenkt brukt hjemme om natten for å avlaste luftveiene hos personer med alvorlig og ukontrollert allergisk sykdom, som f.eks. allergisk astma og atopisk dermatitt.
- Metoden er CE-merket i risikoklasse 1, FDA-godkjent i klasse II

NYE METODER

- Metoden skal ikke erstatte farmakologisk behandling, men fungere som et behandlingstillegg. Det virker hovedsakelig å foreligge dokumentasjon om bruk ved allergisk astma.
- Metoden er tiltenkt brukt nattlig hjemme hos barn og voksne med allergisk sykdom, som f.eks. allergisk astma, og atopisk dermatitt, særlig personer med svært alvorlig og ukontrollert sykdom. I henhold til forslagsstillers anslag vil dette kunne gjelde i overkant av 25 000 personer.
- Hensikten med metoden er å avlaste luftveiene under søvn, for å forebygge sykdomsforverring som astmaanfall og eksemutbrudd, og bedre livskvalitet.
- Metoden er ikke en erstatning for farmakologisk behandling, men et behandlingstillegg ved alvorlig og ukontrollert allergisk sykdom.
- Viser til dokumentasjonsgrunnlag som bl.a. omfatter en retningslinje fra Sverige på astma, flere systematiske oversikter, metodevurderinger og en minimetodevurdering. I forslaget og på forslagsstillers nettside oppgis det lister med totalt 11 relevante publikasjoner. Det er i tillegg identifisert to pågående kliniske studier
- Det virker som om Airsonett er eneste tilbyder av teknologien («single technology»)
- Bestillingsanbefaling: Det må først avklares om metoden er relevant for Nye Metoder. Dersom metoden skal finansieres av Spesialisthelsetjenesten og behandles i Nye Metoder systemet, virker det mest hensiktsmessig å gjennomføre en hurtig metodevurdering basert på en dokumentasjonspakke fra produsent.

Innspill fra kliniker 1

- Innspill fra kliniker ved OUS.
- Viser til at metoden er tatt opp i Metoderådet på OUS, men at den ble stoppet.
- Metoden synes å være aktuell, spesielt ved allergisk astma og eksem hos barn. Det alternativet som er tilgjengelig nå (Omalizumab) er svært dyrt, krever regelmessig sprøytebehandling og krever reise til legekontor/sykehus.
- Metoden er skånsom, billigere og godt dokumentert. Er ikke aktuell for majoriteten av pasientene, men vil kunne ha uvurderlig betydning for behandling og livskvalitet for de det gjelder.
- Forslag til PICO der populasjon avgrenses til Barn og voksne med ukontrollert allergisk astma eller atopisk dermatitt med helårsallergi. Komparator: Anti IgE (Xolair) (dyrt og injeksjoner). Utfall: Astma- og eksemkontroll målt med skåringsskjema.

Innspill fra kliniker 2

- Innspill fra kliniker fra Sverige med tilknytning til NTNU.
- Sanering av allergener inngår i dagens behandlingsanbefalinger (GINA, Global initiative for Asthma)
- TLA ble innført som anbefalt behandlingsalternativ i Sverige (Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation 2015).
- For pasienter med alvorlig allergisk astma er Xolair et alternativ, men mange pasienter har så høye IgE-nivåer at det ikke kan anvendes.

NYE METODER

- God erfaring med TLA-behandling på pasienter med dokumentert følsomhet for biologisk stress, i.e. allergendrevet TH2 høy astma, også effekt på extrathorakale manifestasjoner.
- Metoden prøves ut på noen spesialistklinikker i Norge siden sommeren 2021
- Sverige innførte en evalueringsperiode på tre måneder. Pasienter som ikke responderte på behandling innen tre måneder kunne avbryte, utstyret ble tatt tilbake og foretaket sto for alle kostnader. Evaluering av respons skjer både subjektivt (Questionairs, ACT) og objektivt (Lungfunksjon, inflammetri, FeNO). Som ved oppstart av all behandling, ffa biologisk behandling, er det viktig at man gjør grunnleggende karakterisering (Fenotyping) av pasientene innen oppstart og at man dokumenterer effekt på så mange plan som mulig.

Innspill fra kliniker 3

- Innspill fra kliniker i spesialistpraksis i indremedisin, lungesykdommer og hjertesykdommer.
- TLA-behandling er rettet inn mot årsaken når det gjelder allergidrevet sykdom, ulikt andre behandlingsformer.
- Behandlingen er rettet mot pasienter med alvorlig allergisk astma, gjerne med komorbiditet av atopisk dermatitt og/eller rhinitt.
- Metoden bør vurderes før biologisk behandling med eksempelvis Xolair.
- Metoden bør vurderes for pasienter som befinner seg på GINA steg 4-5 i astmabehandlingen.
- Ved evaluering av effekt bør det fokuseres på eksaserbasjoner, livskvalitet, søvnkvalitet, symptom-belastning.

Innspill fra Norges astma- og allergiforbund

- Pasienter med allergisk astma har ofte nattlige symptomer, og det er kjent at partikler og allergener kan gi økt betennelsesreaksjon eller allergi-/ astmaanfall.
- Behandlingen skjer hjemme hos pasienten og er et behandlingsalternativ uten medisinske bivirkninger. Dette vil være til fordel for pasientene, i tillegg til enkel administrasjon. Det pekes også på at metoden vil være rimeligere enn behandling med biologiske legemidler.

Innspill fra Sykehusinnkjøp HF: Ingen.

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

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen.

Helse Sør-Øst RHF:

Kommentar fra OUS, sekretariatet for metodevurdering: Råd for metodevurdering ved OUS behandlet saken «Luft -/partikkel-renser ved ukontrollert allergisk astma» i sitt møte 02.06.2021. Denne saken omhandlet det samme apparatet som aktuelle forslag med ID2021_123.

Rådet fant denne innmeldte, potensielle metoden egnet for en minimetodevurdering. Man så for seg at apparatet skulle kunne lånes ut fra avdeling for behandlingshjelpemidler og brukes hjemme hos pasientene. Dette arbeidet kom imidlertid ikke i gang fordi metoden ikke fikk støtte hos aktuelle

NYE METODER

ledere. Av den grunn foreligger det ingen minimetodevurdering fra OUS og saken kom heller aldri opp til endelig vurdering i Råd for Metodevurdering ved OUS.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill: Ingen.

Innspill fra Helsedirektoratet (hele vurderingen er vedlagt):

Retningslinjesekretariatet: Påvirker p.t ingen Nasjonale faglige retningslinjer/krefthandlingsprogrammer.

Finanseringsdivisjonen: Helsedirektoratet har ikke fått ansvar/fullmakt for plassering av finansieringsansvar for behandling med medisinsk utstyr. Men ser her at forslagsstiller mener at metoden er et alternativ til behandling med legemidler som er plassert hos RHF-ene og dette kan jo tyde på at denne metoden bør plasseres der. Behandlingshjelpemidler RHF håndterer annet medisinsk utstyr som brukes hjemme hos pasientene og finansieres av RHF-ene.

Helse Nord RHF
Postboks 1445
8038 BODØ

Deres ref

Vår ref
22/70-2

Dato
18. mars 2022

Temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom

Vi viser til brev fra Helse Nord RHF 5. januar 2022 om metoden temperaturregulert laminær luftstrøm til behandling av allergisk sykdom. Metoden er meldt inn for behandling i systemet for nye metoder, og drøftet i Bestillerforum 22. november. Helse Nord RHF ber Helse- og omsorgsdepartementet om en avklaring av finansieringsansvaret for metoden.

Helse- og omsorgsdepartementet har bedt Helsedirektoratet om en vurdering. Helsedirektoratet peker på at det ut fra beskrivelsen og innmeldingen til systemet for nye metoder kan dreie seg om en metode som er aktuell for spesialisthelsetjenesten. Det må være opp til de regionale helseforetakene å vurdere om dette er en metode som skal benyttes til behandling av pasienter i hjemmet, men der spesialisthelsetjenesten har behandlingsansvaret. Departementet legger til grunn at finansieringsansvaret da følger behandlingsansvaret.

Helsedirektoratet har på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet, og i samarbeid med Statens legemiddelverk og de regionale helseforetakene, utredet et bedre system for fordeling av finansieringsansvar knyttet til medisinsk utstyr. Departementet følger nå opp utredningen fra Helsedirektoratet. Målet med arbeidet er blant annet å klargjøre fordelingen av finansieringsansvar for medisinsk utstyr mellom folketrygden (blåreseptordningen) og de regionale helseforetakene. Dette arbeidet omhandler ikke vurderinger av eller grensene mot kommunenes eller NAVs ordninger og finansieringsansvar.

Med hilsen

Postadresse
Postboks 8011 Dep
0030 Oslo
postmottak@hod.dep.no

Kontoradresse
Teatergt. 9
www.hod.dep.no

Telefon*
22 24 90 90
Org.nr.
983 887 406

Avdeling
Spesialisthelsetjenesteavdelingen

Saksbehandler
Johanne Bentzen
Kværne
22 24 84 94

Espen Aasen (e.f.)
ekspedisjonssjef

Fredrik A. S. R. Hanssen
avdelingsdirektør

Dokumentet er elektronisk signert og har derfor ikke håndskrevne signaturer

KOP

Saksnummer: 086-21

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	12.04.2022

Prosjekt Verktøystøtte for Nye metoder – Informasjon om status og veien videre. Forslag om videreføring av styringsgruppe.

Hva saken omhandler i korte trekk

Bestillerforum for nye metoder gis her informasjon om status for arbeidet med slutføring av konseptfasen. Arbeidet med å slutføre konseptfasen pågår nå med ny prosjektleder. Planen er å utrede forslag til løsninger og ta frem et anbefalt alternativ som kan presenteres for AD-møtet høsten 2022. Prosjekteier foreslår for Bestillerforum at samme styringsgruppe som tidligere brukes til slutføringen av konseptfasen.

Informasjon om arbeidet

- Prosjektet Verktøystøtte for Nye metoder ble avsluttet som planlagt før sommeren 2021.
- AD-møtet besluttet 30. august at konseptfasen skulle ferdigstilles.
- Det er i ettertid avklart at Norsk helsenett (NHN) ikke kan ferdigstille konseptfasen. Arbeidet gjennomføres med prosjektleder fra Sykehuspartner.
- Neste møte i styringsgruppen planlegges i tilslutning til møtet i Bestillerforum 23. mai.
- Organisering:
 - Prosjekteier: Fagdirektør i Helse Sør-Øst, Jan Frich
 - Leder av styringsgruppen: Leder av Bestillerforum, konstituert fagdirektør i Helse Midt-Norge Henrik Sandbu
 - Prosjektleder: Anne-Britt Hansen Thuestad (Sykehuspartner)
- Prosjekteier vurderer det som mest hensiktsmessig å videreføre opprinnelig styringsgruppe også til slutføringen av konseptet. Prosjektet kommer til å tilstrebe å avholde møte i styringsgruppen i tilslutning til møtene i Bestillerforum.

Forslag til beslutning

Bestillerforum gir sin tilslutning til at opprinnelig styringsgruppe brukes også til slutføringen av konseptet. Eventuelle endringer i aktørenes representasjon i styringsgruppen meldes til sekretariatet som videreformidler til prosjektleder.

Saksnummer: 087-22

Til:	Bestillerforum for nye metoder
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder og Statens legemiddelverk
Dato:	08.04.2022

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 for nye metoder her om at følgende presisering(er) er foretatt:

Følgende bestilling/-er har fått oppdatert indikasjonsordlyd ved MT-godkjennelse:

ID2021_039 Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom.

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (22.03.2021).

En forenklet metodevurdering (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for 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. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Dette ble 01.04.2022 endret / presisert til:

En forenklet metodevurdering (A) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med kjemoterapi til behandling av lokalt tilbakevendende inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1 med CPS ≥ 10 og som ikke tidligere er behandlet med kjemoterapi mot metastatisk sykdom. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

ID2021_041 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskjemoterapi til førstelinjehandling hos voksne pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5

Beslutning i Bestillerforum for nye metoder (22.03.2021).

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med kjemoterapi som førstelinjehandling av

NYE METODER

avansert ventrikkelkreft. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Dette ble 11.04.2022 endret / presisert til:

En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med fluoropyrimidin og platinabasert kombinasjonskemoterapi til førstelinjebehandling hos voksne pasienter med HER2-negativ avansert eller metastatisk adenokarsinom i ventrikkel, gastroøsofageal overgang (GEJ) eller øsofagus, hvor tumorene har PD-L1-ekspresjon med en kombinert positiv score (CPS) ≥ 5 . Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet kommer tilbake til Bestillerforum for nye metoder dersom metodevurderingen av legemiddelet avdekker behov for et separat oppdrag på diagnostikk.

Sak 088-22 Eventuelt