

Innkalling til møte i Bestillerforum RHF

Sted: Radisson Blue Airport Hotel, Gardermoen
Tidspunkt: Mandag 29. april kl. 15:45 - 17:15
Deltakere: Helse Nord RHF v/Leder i Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Sør-Øst RHF v/ Fagdirektør Jan Frich
Helse Vest RHF v/Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Midt-Norge RHF v/ Fagdirektør Henrik Andreas Sandbu
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Ingvild Grendstad
Helsedirektoratet v/ Seniorrådgiver Hege Wang
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Lene K. Juvet
Folkehelseinstituttet v/ Avdelingsdirektør Øyvind Melien
Folkehelseinstituttet v/ Fagdirektør Kåre Birger Hagen
Statens legemiddelverk v/Enhetsleder Elisabeth Bryn
Statens legemiddelverk v/ Rådgiver Camilla Hjelm,
Statens strålevern v/ Seksjonssjef Ingrid Espe Heikkilä
Sykehusinnkjøp HF, v/ Administrerende direktør Kjetil Istad
Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler v/ rådgiver Asbjørn Mack
Helse Sør-Øst RHF, v/ Spesialrådgiver Michael Vester
Helse Vest RHF v/ Spesialrådgiver Thomas Blix Grydeland
Helse Vest RHF v/ Rådgiver Sabrina Johannessen
Helse Nord RHF v/ Rådgiver Hanne Husom Haukland
Helse Midt-Norge RHF v/Seniorrådgiver Gunn Fredriksen

Kopi: Hege Bue, Statens legemiddelverk
Trygve Ottersen, Folkehelseinstituttet
Eva Friberg, Statens strålevern
Sissel Husøy, Helsedirektoratet
Torunn Janbu, Helsedirektoratet
Randi Midtgard Spørck, fagdirektørsekretariatet, Helse Nord RHF
Nora Gamst, Helse- og omsorgsdepartementet
Inger Mette Nilstad, Helse Midt-Norge RHF
Hanne Sterten, Helse Midt-Norge RHF
Helene Örthagen, Sekretariatet Nye metoder
Karianne Mollan Tvedt, Sekretariatet Nye metoder
Ellen Nilsen, Sekretariatet Nye metoder

Agenda:

Velkommen v/leder av Bestillerforum RHF Fagdirektør Geir Tollåli

Sak 51-19 Protokoll fra møte 18. mars 2019. *Til godkjenning.*

Sak 52-19 Forslag ID2019_019_TurbiLatex suPARnostic test for kvantifisering av prognostisk biomarkør suPAR. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 53-19 Forslag ID2019_020_Human C1-esteraschemmer (Berinert) for forebygging av tilbakevendende anfall av arvet arvefødt angioødem. *Til drøfting.*
- Sak 54-19 Forslag ID2019_021_Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis. Ny vurdering. *Til drøfting.*
- Sak 55-19 Forslag ID2019_032_Okrelizumab (Ocrevus) til behandling av PPMS. Revurdering *Til drøfting.*
- Sak 56-19 Metodevarsel ID2019_033_Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ikke-ambulatoriske pasienter. *Til drøfting.*
- Sak 57-19 Metodevarsel ID2019_034_Ceftarolin fosamil (Zinforo) til behandling av kompliserte infeksjoner hos spedbarn under 2 måneder. *Saken er trukket da er under blåresept.*
- Sak 58-19 Metodevarsel ID2019_035_Polatuzumab vedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab ved behandling av refraktært/residiverende diffust storcellet B-celle lymfom. *Til drøfting.*
- Sak 59-19 Metodevarsel ID2019_036_Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaxel og karboplatin som førstelinjebehandling av metastatisk, ikke-platteepitel, ikke-småcellet lungekreft. *Til drøfting.*
- Sak 60-19 Metodevarsel ID2019_037_Ustekinumab (Stelara) til behandling av ulcerøs kolitt. *Til drøfting.*
- Sak 61-19 Metodevarsel ID2019_038_Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polyneuropati hos voksne med kardiomyopati. *Til drøfting.*
- Sak 62-19 Metodevarsel ID2019_039_Quizartinib til andrelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML). *Til drøfting.*
- Sak 63-19 Metodevarsel ID2019_040_Siponimod til behandling av sekundær progressiv multipl sklerose (SPMS). *Til drøfting.*
- Sak 64-19 Metodevarsel ID2019_041_Fostamatinib til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni. *Til drøfting.*
- Sak 65-19 Metodevarsel ID2019_042_Dolutegravir/lamivudine kombinasjonstabletter til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon. *Til drøfting.*
- Sak 66-19 Metodevarsel ID2019_043_Eculizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive. *Til drøfting.*
- Sak 67-19 Metodevarsel ID2019_044_Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av småcellet lungekreft. *Til drøfting.*
- Sak 68-19 Metodevarsel ID2019_045_Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. *Til drøfting.*
- Sak 69-19 Metodevarsel ID2019_046_Lentiviral genterapi til behandling av betatalassemi. *Til drøfting.*

NYE METODER

- Sak 70-19 ID2016_086_Trastuzumabemtansin (Kadcyla) til bruk etter pertuzumab (Perjeta)-behandling ved brystkreft. *Notat med informasjon om avbestilling av oppdrag fra Statens legemiddelverk. Til drøfting.*
- Sak 71-19 ID2018_037_Pacritinib (Epievy) til behandling av pasienter med myelofibrose med splenomegali og trombocytopeni. Avbestilling av oppdrag. *Til orientering.*
- Sak 72-19 ID2016_085_Bronkial termoplastikk til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær, alvorlig astma. Status oppdrag. *Til drøfting.*
- Sak 73-19 Hurtig metodevurdering ferdigstilt på ID2018_085_Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet. *Til drøfting.*
- Sak 74-19 Forslag til prosess for koordinering mellom Nye metoder og EUnetHTA i produksjon og bruk av metodevurderinger. Til drøfting.
- Sak 75-19 Eventuelt

Møte i Bestillerforum RHF 18. mars

mandag 18. mars 2019, 9:30 til 11:00

Grev Wedels plass 5. 6. etg. Møterom Rosmersholm

Deltakere

Geir Tollåli (Leder av Bestillerforum RHF, Fagdirektør, Helse Nord RHF) , Jan Frich (Fagdirektør, Helse Sør-Øst RHF) , Baard-Christian Schem (Fagdirektør, Helse Vest RHF) , Henrik Andreas Sandbu (Fagdirektør, Helse Midt-Norge RHF) , Hege Wang (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet) , Ingvild Grendstad (Seniorrådgiver, Helsedirektoratet) , Elisabeth Bryn (Enhetsleder, Statens legemiddelverk) , Camilla Hjelm (Rådgiver, Statens legemiddelverk) , Øyvind Melien (Avdelingsdirektør, Folkehelseinstituttet) , Trygve Ottersen (Områdedirektør, Folkehelseinstituttet) , Asbjørn Mack (Rådgiver, Sykehusinnkjøp HF) , Ingrid Espe Heikkilä (Seksjonssjef, Direktoratet for strålevern og atomsikkerhet) , Hanne Husom Haukland (Rådgiver, Helse Nord RHF) , Gunn Fredriksen (Seniorrådgiver, Helse Midt-Norge RHF) , Thomas Grydeland (Spesialrådgiver, Helse Vest RHF) , Gunhild Hagen (Forsker, Folkehelseinstituttet. Deltok på Sak 35-19.) , Per Olav Vandvik (Professor, Folkehelseinstituttet. Deltok på Sak 35-19.) , Karianne Mollan Tvedt (Spesialrådgiver, Sekretariatet for Bestillerforum RHF) , Ellen Nilsen (Enhetsleder, Sekretariatet for Bestillerforum RHF)

Fraværende: Michael Vester (Helse Sør-Øst RHF), Kjetil Istad (Sykehusinnkjøp HF), Kåre Birger Hagen (Folkehelseinstituttet), Lene K. Juvet (Folkehelseinstituttet), Sabrina Johannessen (Helse Vest RHF).

Møteprotokoll

Sak 34-19. Protokoll fra møte 25. februar 2019. Til godkjenning.

Protokoll fra møtet 25. februar 2019 ble godkjent. Protokollen er publisert.

Sak 35-19. Rapport ID2018_003_Patent foramen ovale (PFO)-lukning ved kryptogent slag. Rapport ferdigstilt og gjennomgang ved Folkehelseinstituttet.

Folkehelseinstituttet ved Per Olav Vandvik presenterte et nytt digitalt verktøy / plattform for å presentere metodevurderingsrapporter i Nye metoder. Oppdraget og rapporten på Patent foramen ovale (PFO) ble brukt som pilot. Det ble bedt om eventuelle umiddelbare refleksjoner/responser fra forumet.

Forumet var positive til presentasjonsformen. Lenke til presentasjonen sendes ut til Bestillerforum RHF som kan gi innspill direkte til Folkehelseinstituttet. Spesielt ønskes tilbakemeldinger på:

- Hvordan dele opp prioriteringskriteriene i ulike faner
- Blir det gitt de svarene som Bestillerforum RHF og Beslutningsforum har behov for
- Er det noe som mangler

Beslutning:

Rapporten kan sendes til beslutning.

Sak 36-19. Forslag ID2019_022_Nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av plateepitelkarsinomtype som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi - revurdering.

Beslutning:

Oppdatering av hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for nivolumab (Opdivo) til andrelinjebehandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft av både type plateepitelkarsinom og adenokarsinom som ikke uttrykker PD-L1 og som tidligere har mottatt kjemoterapi.

Sak 37-19. Metodevarsel ID2019_024_Pomalidomib (Imnovid) i kombinasjon med bortezomib og dexametason til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert lenalidomib.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pomalidomib (Innovid) i kombinasjon med bortezomib og dexametason til voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlingsregimer, inkludert lenalidomid.

Sak 38-19. Metodevarsel ID2019_025_Pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for pembrolizumab (Keytruda) til bruk som monoterapi eller i kombinasjon med platinumholdig kjemoterapi og 5-fluorouracil (5-FU) i førstelinjebehandling av residiverende eller metastatisk plateepitelkarsinom i hode og hals.

Sak 39-19. Metodevarsel ID2019_026_Ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Beslutning:

En oppsummering av behandlingseffekt, kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ibrutinib (Imbruvica) i kombinasjon med obinutuzumab til behandling av kronisk lymfatisk leukemi (KLL).

Sak 40-19. Metodevarsel ID2019_027_Emapalumab til behandling av primær hemofagocytisk lymfohistiocytose hos barn.

Beslutning:

En oppsummering av behandlingseffekt, kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for emapalumab til behandling av primær hemofagocytisk lymfohistiocytose hos barn.

Sak 41-19. Metodevarsel ID2019_028_Ibalizumab til behandling av voksne med multiresistent HIV-1 infeksjon.

Beslutning:

En oppsummering av behandlingseffekt, kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ibalizumab til behandling av voksne med multiresistent HIV-1-infeksjon.

Sak 42-19. Metodevarsel ID2019_029_Larotrectinib til behandling av solide tumorer ved NTRK fusjonspositiv kreft.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering på nåværende tidspunkt da det er for tynt dokumentasjonsgrunnlag.

Sak 43-19. Metodevarsel ID2019_030_Ranibizumab (Lucentis) til behandling av non-proliferativ og proliferativ diabetisk retinopati.

Beslutning:

En oppsummering av behandlingseffekt, kostnader og budsjettkonsekvenser gjennomføres ved Statens legemiddelverk for ranibizumab (Lucentis) til behandling av non-proliferativ og proliferativ diabetisk retinopati.

Sak 44-19. Metodevarsel ID2019_031_Fluciklovin (Axumin) til diagnostikk og oppfølging av gliom

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 45-19. Forslag ID2018_115_Lopitamid (Lojuxta) til behandling av homozygot familiær hyperkolesterolemi. Oppfølging av Sak 179-18 (Bestillerforum RHF 19.11.2018).

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber ikke om en nasjonal metodevurdering.

Sak 46-19. Forslag ID2018_049_Blodprøvebasert test ved preeklampsi. Oppfølging av Sak 174-18 (Bestillerforum RHF 22.10.2018). Notat fra Folkehelseinstituttet.

Beslutning:

Oppdraget gitt til Folkehelseinstituttet blir som opprinnelig besluttet. Bruk av testene avgrenses til diagnostisk bruk og skal ikke inkludere screening.

Sak 47-19. Metoder som inkluderer bruk av nye diagnostiske tester. Sak utsatt fra møtet 25. februar 2019.

Statens legemiddelverk og Folkehelseinstituttet vil samarbeide om denne metodevurderingen. En hurtig metodevurdering av legemiddelkombinasjonen nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB) gjennomføres ved Statens legemiddelverk i samarbeid med Folkehelseinstituttet. Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Beslutning:

Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk i samarbeid med Folkehelseinstituttet for ID2018_104_nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med ipilimumab (Yervoy) til behandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos pasienter med høy mutasjonsbyrde i tumor (TMB). Folkehelseinstituttet har ansvar for å gjennomføre vurderingen av relevant diagnostisk test.

Sak 48-19. Oppdrag om hurtig metodevurderinger som ledd i EUnetHTA samarbeidet. Notat fra Folkehelseinstituttet.

Informasjon fra Folkehelseinstituttet om at Bestillerforum RHF har mulighet for å foreslå tema til EUnetHTA. Dersom behov for en nasjonal metodevurdering i tillegg må det planlegges i god tid slik at gjøres i parallell med EUnetHTA-rapporten. Det skal utarbeides en prosess for "Call for Cooperation". Da er det behov for raskt svar; innen to uker.

Beslutning:

Folkehelseinstituttet lager en prosedyre som beskriver prosess for hvordan best informere Bestillerforum RHF om hurtig metodevurderinger som ledd i EUnetHTA samarbeidet. Saken tas opp igjen i Bestillerforum RHF 29. april 2019.

Sak 49-19. Forslag ID2019_009_Sortering (triage) av HPV DNA positive primærprøver (CINtec PLUS). Oppfølging av Sak 21-19 (Bestillerforum RHF 25.02.2019). Notat fra Sekretariatet for Bestillerforum RHF.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ønsker en faglig gjennomgang av CINtec PLUS fra Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet. Bestillerforum RHF tar saken opp igjen på sitt møte i august etter innspill fra Styringsgruppen for Livmorhalsprogrammet sitt møte 19. juni 2019.

Sak 50-19. Eventuelt

Eventuelt sak 1:

Det er flere indikasjoner/sykdomsområder hvor det nå kan være aktuelt å gjøre en fullstendig metodevurdering. Bestillerforum RHF ser behov for en prinsipiell strategi med hensyn til hvilke fullstendige metodevurderinger som eventuelt bør gjøres.

Beslutning:

Bestillerforum RHF ber Folkehelseinstituttet lage et notat med forslag på hvilke indikasjoner/sykdomsområder hvor det eventuelt bør gjøres en fullstendig metodevurdering. Folkehelseinstituttet involverer Statens legemiddelverk og Sykehusinnkjøp HF i arbeidet med notatet. Saken tas opp i Bestillerforum RHF 29. april 2019.

Eventuelt sak 2:

Rapporten ID2018_085_Levometadon (Levopidon) til behandling av opioidavhengighet er til utkvittering men ønskes diskutert i Bestillerforum RHF. Saken tas opp på møtet 29. april 2019.

Saksnummer 52-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_019 TurbiLatex suPARnostic test for kvantifisering av prognostisk biomarkør suPAR

Kort om metoden fra forslagsskjema:

- Forslagsskjema er sendt inn av produsent
- Metoden er en analyse av soluble urokinase plasminogenaktivatorreseptor (suPAR) basert på en blodprøve. SuPAR er en såkalt inflammasjonsmarkør.
- Inflammasjonsmarkøren skiller seg ifølge forslagsstiller seg fra andre ved bedre å forutse prognose og dermed kunne forenkle beslutningsprosessen ved akuttinntak
- Identifisert to relevante studier; hvorav resultater foreligger fra den ene. En forventes ferdigstilt i mars 2020.

Egnethetsvurdering fra Folkehelseinstituttet:

- Kjenner ikke til om metoden er tatt i bruk i Norge
- Metoden er CE-merket ifølge forslagsstiller
- Metoden har ikke godkjenning av FDA
- FHI kan ikke utelukke at det finnes andre produsenter med liknende produkter
- Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en publisert klinisk kluster-randomisert studie. I denne har ikke suPAR-måling blitt vist å påvirke hverken kort- eller langtids dødelighet. Imidlertid er suPAR-målings mulige rolle i tidlig risikovurdering blitt tatt opp, fordi suPAR synes å ha en høy negativ prediktiv verdi.
- Pasientgrunnlaget for inflammasjonsmarkører er alle pasienter hvor graden av inflammasjon og / eller infeksjon skal måles. Hvis suPAR skulle brukes som et verktøy for å predikere prognose og / eller å kunne prioritere helsetjenester, blir pasientgrunnlaget et annet. Vi har ikke identifisert informasjon som kan si noe om hvor mange pasienter dette ville omfatte.
- Foreligger flere internasjonale systematiske oversikter som omfatter metoden som inflammasjons/infeksjonsmarkør og/eller for å vurdere dødelighetsrisiko.
- Det kan være tilstrekkelig grunnlag for en vurdering av metoden som inflammasjonsmarkør, men det er sannsynligvis fortsatt for lite dokumentasjon til å kunne vurdere metodens rolle i prognose-sammenheng. Det synes ikke å være tilstrekkelig grunnlag for å vurdere metoden som et verktøy for pasientprioritering i akutthelsetjenesten.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

NYE METODER

Det synes ikke å foreligge grunnlag for en metodevurdering. Analysen markedsføres aggressivt, men antallet relevante publikasjoner er lavt, og resultatene og kvaliteten er sprikende. Vi merker oss at forfatterlisten i de mest relevante publikasjonene ofte inneholder flere navn tilknyttet firmaet som markedsfører analysen og sykehuset som eier patentene til analysen.

Vi er på generelt grunnlag bekymret for at innføring av en uspesifikk markør i praksis vil føre til flere undersøkelser av pasientene, selv om retningslinjer for bruk anbefaler vektlegging kun av lave/normale resultater. Erfaring fra andre analyser, f.eks. tumormarkører og D-dimer, indikerer at bruken av slike analyser ofte brer om seg også utenfor det som er anbefalt indikasjon. Lav spesifisitet vil da kunne føre til unødig uro og behov for ytterligere undersøkelser.

Samlet vurdering/prioritering: Prioriteres ikke for nasjonal metodevurdering

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Inflammasjonsmarkør suPAR (TurbiLatex suPARnostic) for vurdering av inflammasjon og prognose

Type metode	Diagnostikk				
Område	Akuttmedisin; Infeksjon				
Generisk navn	Inflammasjonsmarkør – soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR)				
Produktnavn	TurbiLatex suPARnostic				
Produsenter	ViroGates A/S				
Finansieringsansvar	Spesialisthelsetjenesten				
Status for bruk og godkjenning					
Vi kjenner ikke til om metoden er tatt i bruk i Norge. Metoden er CE-merket ifølge forslagsstiller. Metoden har ikke godkjenning av US Food and Drug Administration (FDA). Vi kan ikke utelukke at det finnes andre produsenter med liknende produkter.					
Beskrivelse av den nye metoden					
Metoden er en analyse av soluble urokinase plasminogenaktivatorreseptor (suPAR) basert på en blodprøve. SuPAR er en såkalt inflammasjonsmarkør. Denne inflammasjonsmarkøren skiller seg ifølge forslagstiller fra andre ved bedre å forutse prognose og dermed kunne forenkle beslutningsprosessen ved akuttmottak (1).					
Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag					
Pasientgrunnlaget for inflammasjonsmarkører er alle pasienter hvor graden av inflammasjon og / eller infeksjon skal måles. Hvis suPAR skulle brukes som et verktøy for å predikere prognose og / eller å kunne prioritere helsetjenester, blir pasientgrunnlaget et annet. Vi har ikke identifisert informasjon som kan si noe om hvor mange pasienter dette ville omfatte.					
Dagens behandling					
Inflammasjonsmarkører brukes som infeksjonsmarkører og ofte for å skille mellom virus- og bakterieinfeksjoner. De mest brukte er C-reaktivt protein (CRP) og leukocyt-partikkelkonsentrasjon (LPK). Procalcitonin brukes som et supplement enkelte steder og anses mer spesifikt for bakterielle infeksjoner (2). Det er uklart i hvilken grad inflammasjonsmarkører brukes til å forutsi prognose eller for risikovurdering for å forkorte behandlingstider ved akuttmottak.					
Dokumentasjonsgrunnlag					
Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske					
- Ingen relevante identifisert					
Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale					
- Det foreligger flere internasjonale systematiske oversikter som omfatter metoden som inflammasjons/infeksjonsmarkør og/eller for å vurdere dødelighetsrisiko (3,4,5).					
Metodevarsel					
- Ingen relevante identifisert					
Kliniske studier					
Det foreligger klinisk dokumentasjon i form av en publisert klinisk kluster-randomisert studie. I denne har ikke suPAR-måling blitt vist å påvirke hverken kort- eller langtids dødelighet. Imidlertid er suPAR-målings mulige rolle i tidlig risikovurdering blitt tatt opp, fordi suPAR synes å ha en høy negativ prediktiv verdi (6). De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen nedenfor.					
Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer*	Tidsperspektiv resultater
Alle personer, over 16 år, som søker til de inkluderte akuttmottakene i Danmark og vil gjennomgå prøvetaking innen 6 timer. (N=16801)	suPAR-måling	Ingen suPAR-måling	Dødelighet 10 måneder etter at den siste pasienten var inkludert	NCT02643459 Use of the prognostic biomarker suPAR in the emergency department improves risk stratification but has no effect on mortality: a cluster-randomized clinical trial (TRIAGE III)	Publiserte resultater 28.08.2018

Voksne over 18 år med mistanke om infeksjon, en suPAR-verdi på minst 12 ng/ml og en 'quick sequential organ failure assessment (qSOFA) score' på 1. (N=244)	Antibiotika meropenem intravenøst	Placebo intravenøst	28-dagers dødelighet	NCT03717350 suPAR to guide antibiotics in emergency department	Ferdig mars 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Hvilke aspekter kan være relevante for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til dagens behandling	☒	Metodens mulige nytte er knyttet til økt effekt målt som forbedret risikovurdering av pasienter ved akuttinntak.
Sikkerhet / Bivirkninger relativt til dagens behandling	☐	
Kostnader / Ressursbruk	☒	Metoden kan ifølge forslagstiller redusere pasienttid på sykehus
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☒	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Mini-metodevurdering	☐	
Vurdering på Nasjonalt nivå	☐	
Hurtig metodevurdering	☐	
Fullstendig metodevurdering	☐	
Annet	☒	Det kan være tilstrekkelig grunnlag for en vurdering av metoden som inflammasjonsmarkør, men det er sannsynligvis fortsatt for lite dokumentasjon til å kunne vurdere metodens rolle i prognose-sammenheng. Det synes ikke å være tilstrekkelig grunnlag for å vurdere metoden som et verktøy for pasientprioritering i akutthelsetjenesten.

Hovedkilder til informasjon

1. TurbiLatex suPARnostic test. Forslag Nye Metoder ID2010_019. Hentet 28.03.2019 fra <https://nyemetoder.no/metoder/turbi-latex-suparnostic-test>
2. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. (2018). Oslo: Helsedirektoratet. Hentet 28.03.2019 fra <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/antibiotika-i-sykehus/seksjon?Tittel=inflammasjonsmarkorer-10631>
3. Ni W, et al. (2016). Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor as a biological marker of bacterial infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 6: 39481.
4. Backes Y, et al. (2012). Usefulness of suPAR as a biological marker in patients with systemic inflammation or infection: a systematic review. *Intensive Care Med.* 38(9), 1418-1428.
5. Barron E, et al. (2015). Blood-borne biomarkers of mortality risk: systematic review of cohort studies. *PLoS One.* 2015; 10(6): e0127550.
6. Schultz M, et al. (2018). Use of the prognostic biomarker suPAR in the emergency department improves risk stratification but has no effect on mortality: a cluster-randomized clinical trial (TRIAGE III). *Scand Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine.* 2018;26:69

Første varsel	01042019
Siste oppdatering	01042019

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

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

Contact information:

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

ViroGates A/S, Denmark

Name of proposal contact:

Jesper Eugen-Olsen, PhD

Telephone number:

+45 51 51 80 51

E-mail address:

jeo@virogates.com

Date and locality:

03-01-2019, Copenhagen

1. Proposer's title on the proposal: *

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

TurbiLatex suPARnostic® test for quantification of biomarker suPAR (soluble urokinase plasminogen activator receptor) in human plasma.

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

This proposal concerns the TurbiLatex suPARnostic® test, a turbidimetric CE/IVD test validated for the measurement of suPAR on turbidimetric platforms such as the Roche Cobas platform. suPAR is a biomarker of disease presence, disease severity and progression. It is in routine clinical use in Denmark (1). The high negative predictive value is of use in the clinical decision of discharge or admission of the acute medical patient.

Other possible methods for quantification of suPAR in blood or plasma includes the suPAR lateral flow technology (suPARnostic® Quick Triage POC test) or ELISA (suPARnostic® ELISA).

All products are produced by the Danish medtech company ViroGates A/S (Listed at NASDAQ Copenhagen as VIRO.CO).

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

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

The current standard of care in measuring inflammation and, to some degree, prognosis of the acute medical patient is to measure the level of C-reactive protein (CRP). Similar to CRP, suPAR is an inflammatory marker, but more related to chronic inflammation compared to CRP, which is more related to acute inflammation.

By measuring suPAR, the hospital staff gains insight into the overall health status of the patient. suPAR is an unspecific biomarker elevated by disease in general, and a high suPAR informs the staff that a patient is severely ill and in high risk of 30-day mortality but does not inform on why. It may be cancer, kidney failure, liver failure etc. On the other hand, a low suPAR level is associated with a very good prognosis and can aid in the decision to discharge the patient.

In a large RCT carried out in DK, there was a significantly higher number of patients discharged within 24 hours in those who had suPAR measurement compared to those without suPAR measurement, without affecting mortality or readmission (6). Overall, the length of stay was 6,5 hours shorter in the those with suPAR measurement, resulting in economical savings larger than the cost of the test.

4. This proposal concerns:

	Yes	No
A brand new and innovative health technology	☒	☐
A new application, or a new indication for an established method	☐	☒
A comparison between several methods	☐	☒
A technology that is already in use	☒	☐
If yes – technology used in clinical practice	☒	☐

If yes – technology used in research/clinical trials	☒	☐
A re-evaluation of technology used in clinical practice	☐	☒
The technology is relevant for disinvestment	☐	☒

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

Pharmaceutical	☐
Medical device/IVD medical device that is CE-marked*	☒

All suPARnostic products carry the CE/IVD mark

Medical device/IVD medical device that is not CE-marked	☐
Procedure	☐
Screening	☒
Highly specialized services / national offers	☒
Organization of the health services	☒
Other (describe)	☐

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

6. Application of the technology:

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

The technology is relevant when the clinician is in doubt of whether the patient is severely ill or not – and is currently in clinical use in the acute care departments, but may also be relevant specialized departments.

7. Responsibility for funding

	Yes	No
Is the specialized health service responsible for financing the technology today?	☒	☐
May the specialized health service become responsible for funding the health technology?	☐	☐

The test is produced by the Danish company ViroGates A/S and sold to hospitals, mainly in Europe. The test has also been used in the USA (see publications in New England Journal of Medicine, Nature Medicine and Science) but is not yet FDA approved.

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health?

Yes No
☐ ☒

“Give more details about the relevant national guidelines or action programs.”

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)?

Yes No
☐ ☒

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

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

suPAR is used for assessing overall disease status in acute medical patients in the Emergency Department – but studies are ongoing to determine the potential use of suPAR in pre-hospital sector (ambulances, GP's etc)(e.g. PRIUS (Prehospital Recognition and Identification of Unspecific Symptoms) study (Clinicaltrials.gov ID NCT03089359), Karolinska Inst, Sweden).

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

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

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

Patient: suPAR is in routine use in acute medical patients. Several studies on children have also been published, showing suPAR is a disease severity biomarker. suPAR has been shown to be a marker of disease progression and outcome independent of race and sex.

Intervention: suPAR is particularly useful in identifying low-risk patients and thereby aid in discharge decisions. An RCT carried out in Denmark showed that patients who had suPAR measured were more often discharged – without increasing readmission or mortality (6).

Comparator: suPAR is often compared to other markers of inflammation, such as white blood cell count, CRP or procalcitonin. However, suPAR is superior to other markers in regard to predicting the outcome of the patient (e.g. readmission or mortality (1, 9, 10).

Outcome: By including suPAR, we hope to reduce crowding, and to improve risk stratification. Crowding can be reduced by discharging more patients base on low suPAR/low risk of severe disease.

But also both with regard to identifying patients with unsuspected underlying severe disease (high suPAR, e.g. cancer) allowing for early intervention – an example is shown in this video from Copenhagen University Hospital Hvidovre (<http://biologictube.dk>).

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

The technology enables improved clinical decision making. suPAR is the strongest prognostic biomarker and outperforms current biomarkers such as CRP, PCT or albumin. As it is unspecific and elevated by disease in general, a low suPAR level (below 3 ng/ml, In Denmark, around 53% of the acute medical patients) is a strong indicator for discharging the patient. On the other hand, an elevated suPAR (above 6 ng/ml) is associated with high risk of resubmission and 30-day mortality, and these patients (In Denmark, 1/8 patients), should undergo additional clinical investigation to identify the disease underlying the bad prognosis) (1,9).

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

The technology provides significant independent information on severity of disease and prognosis.

Expected effect

More patients safely discharged leading to economical savings.

Safety

None

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

Acute medical patients where the health staff is in doubt of whether the patient should be discharged or admitted.

Consequences for resource use in the public health service

As part of randomised control trial carried out in Denmark, the company Incentive carried out an economical assessment of the savings of introducing suPAR in Denmark.

This economic assessment showed a mean cost saving potential of 648.305.021 DKK per year in Denmark. This cost saving potential is based on the premise that the suPARnostic® test is applied on all acute medical admitted patients (i.e. systematic use). If the suPARnostic® test is only applied on a selected patient group, the cost saving potential will be lower.

The estimated mean net saving of a systematic use of suPARnostic® in acute medical admitted patients in Denmark is 590.036.321 DKK per year. Thus, when taking the price of the suPARnostic® test into account, the saved costs due to a shorter length of hospitalisation outweighs the cost of the suPARnostic® test.

This health economic assessment does not consider any clinical benefits from obtaining suPAR values nor indirect saved costs, e.g. possible lower rate of hospital acquired infections, shorter sick leave, saved patient time at the hospital etc. It merely considers direct saved costs due to a shorter average length of hospitalisation.

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

suPAR is a biomarker and part of the panel of biomarkers to access the prognosis of the acute medical patient and thereby fit into current guidelines that include biomarkers in risk assessment.

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

- 1: Rasmussen LJH, et al. Combining National Early Warning Score With Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) Improves Risk Prediction in Acute Medical Patients: A Registry-Based Cohort Study. **Crit Care Med**. 2018 Dec;46(12):1961-1968.
- 2: Hoenigl M, et al. Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) is predictive of Non-AIDS Events during Antiretroviral Therapy-mediated Viral Suppression. **Clin Infect Dis**. 2018 Nov 12.
- 3: Godtfredsen NS, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor predicts mortality in exacerbated COPD. **Respir Res**. 2018 May 21;19(1):97.
- 4: Hayek SS, et al. Predicting Mortality in African Americans With Type 2 Diabetes Mellitus: Soluble Urokinase Plasminogen Activator Receptor, Coronary Artery Calcium, and High-Sensitivity C-Reactive Protein. **J Am Heart Assoc**. 2018 May 1;7(9)
- 5: Meyer J, et al. suPAR is associated with risk of future acute surgery and post-operative mortality in acutely admitted medical patients. **Scand J Trauma Resusc Emerg Med**. 2018 Feb 1;26(1):11.
- 6: Schultz, M et al. Early discharge from the emergency department based on soluble urokinase plasminogen activator receptor levels: a substudy of the triage iii trial. **EuSEM oral presentation**, abstract 18578-FP008 and submitted.
- 7: Hayek SS, et al: tripartite complex of suPAR, APOL1 risk variants and $\alpha(v)\beta(3)$ integrin on podocytes mediates chronic kidney disease. **Nat Med**. 2017 Aug;23(8):945-953
- 8: Rasmussen LJH, et al. Inflammatory biomarkers and cancer: CRP and suPAR as markers of incident cancer in patients with serious nonspecific symptoms and signs of cancer. **Int J Cancer**. 2017 Jul 1;141(1):191-199.
- 9: Rasmussen LJ, et al. Soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) in acute care: a strong marker of disease presence and severity, readmission and mortality. A retrospective cohort study. **Emerg Med J**. 2016 Nov;33(11):769-775.
- 10: Hayek SS, et al. Soluble Urokinase Receptor and Chronic Kidney Disease. **N Engl J Med**. 2015 Nov 12;373(20):1916-25.

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

ViroGates A/S, Denmark

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

CE/IVD marking has been obtained on lateral flow test (suPARnostic Quick Triage) and on COBAS turbidimetric methods as well as on the less clinical relevant method ELISA.

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

Originally, uPAR (urokinase plasminogen activator receptor) was proven a receptor for urokinase (uPA) which splits plasminogen into active plasmin. Moreover, uPAR interacts with other proteins and plays a role cell processes like migration, adhesion, angiogenesis, proliferation, and chemotaxis.

In recent years, soluble uPAR (suPAR) has been associated with several chronic diseases (including cardiovascular, hepatic, renal, and pulmonary diseases), and suPAR is a predictor of a negative outcome of various infectious diseases and in critically ill patients. A feature article in Science in 2018 on suPAR had the headline "Omen in the blood" which in short gives a good idea of what suPAR is.

Across diseases, the suPAR level discriminates non-survivors from survivors. suPAR reflects the level of chronic inflammation, and an elevated level predicts development of chronic diseases and cancer in the general population and prognosis in acute medical patients.

Plasma suPAR is stable with no diurnal variation and no changes following fasting. The level increases and decreases with progression and improvement of a disease, respectively, and show more stable kinetics compared to C-reactive protein (CRP).

A randomized controlled study included 26,653 acute admissions of 16,801 unique patients (6, and submitted). The suPAR level was available at the index admission in 7,905 patients (suPAR group), and no value was available in 8,896 (control group).

The proportion of patients who were discharged within 24 hours of admittance was higher in suPAR group compared to control group: 50.2% (3,966 patients) vs. 48.6% (4,317 patients), $P=0.04$.

Furthermore, the mean length of hospital stay in the suPAR group was shorter compared to the control group (4.3 days (SD 7.4) vs. 4.6 days (SD 9.4), $P=0.04$). There was no difference in mortality (1.3% vs. 1.8%, $P=0.09$) or readmission rate (8.5% vs. 7.7%, $P=0.18$) in patients discharged within 24 hours, for the suPAR group and control group respectively.

The normal suPAR plasma level is 2-3 ng/mL in healthy individuals, about 3-4 ng/mL in acute medical patients and 9-10 ng/mL in critically ill patients.

19. Interests and potential conflicts of interests

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

The author of this application, Jesper Eugen-Olsen, is CSO at ViroGates A/S, the company that holds the IP and produce the suPARnostic assay range.

Saksnummer 53-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_020 Human C1-esterasehemmer (Berinert) for forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjemaet:

- Forslagsstiller: CSL Behring AB
- Selvadministrert substitusjonsbehandling for manglende C1-esterasehemmer aktivitet
- Indikasjonsutvidelse; ifølge produsenten fikk metoden MT godkjenning i Norge den 08.10.2018.
- Berinert har fra tidligere MT i Norge for indikasjon: til behandling av akutte anfall av arvet angioødem (HAE) og forebygging av anfall av HAE før medisinske prosedyrer.
- Legemidler som kan forsøkes ved profylaktisk behandling: andre C1-esterase hemmere, androgener og traneksamsyre. Metodevarselet til lanadelumab nevner også off label-bruk av danazol på godkjenningsfritak.
- Det er anslått at omtrent 100 personer lever med HAE i Norge.
- Ønsker en vurdering av hvorvidt Berinert representerer et kostnadseffektivt alternativ til behandling av HAE, sammenlignet med lanadelumab eller dagens behandling.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering: (Hele vurderingen vedlagt)

- Virkestoffet ble overført fra Folketrygden til spesialisthelsetjenesten i feb. 2019.
- Berinert fikk refusjonsberettighet i 2011 til behandling av alvorlige til akutte anfall ved HAE type I og II for styrkene 500 IU og 1500 IU (pulver og væske til injeksjon).
- Aktuelt forslag gjelder Berinert i to nye styrker og ny administreringsmåte: dosene 2000 IU og 3000 IU (pulver og væske til injeksjon) som selvadministreres.
- Ikke tilgjengelig pris for de nye styrkene. Basert på tilgjengelig pris på styrken 1500 IU og kroppsvekt 65 kg blir behandlingskostnaden for 28 dager kr. 494.743,2 (maks AUP).
- Usikkert hvor mange som vil kunne være aktuelle for forebyggende behandling av tilbakevendende anfall
- Metoden har MT, men markedsføres ikke i Norge p.t.
- Det foreligger et oppdrag om metodevurdering av lanadelumab (ID 2018_093) til behandling av arvet angioødem.
- Cinryze til forebyggende behandling av angioødem fikk refusjonsberettighet bruk i 2012.
- Relevant for en metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Hurtig metodevurdering vil være vanskelig, da denne pasientgruppen vanligvis ikke får noen form for forebyggende behandling pr dato

Samlet vurdering/prioritering: Liten pasientgruppe. Ikke aktuelt med hurtig metodevurdering

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonal faglig retningslinje.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden plassert hos RHF-ene siden 1.2.2019. Overført fra folketrygden. Cinryze mot samme indikasjon ble også overført samtidig og bør ses i sammenheng. Det er gitt oppdrag om metodevurdering av nytt legemiddel (lanadelumab) mot samme indikasjon.

Proposal for assessment of new health technologies

Important information – read this first!

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

Contact information:

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

CSL Behring AB

Name of proposal contact:

Erik Ahlzen

Telephone number:

+46 8 544 966 70

E-mail address:

erik.ahlzen@cslbehring.com

Date and locality:

7 Feb 2019

1. Proposer's title on the proposal: *

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

Berinert (C1-esterasehemmer) til subkutan injeksjon for forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem (HAE).

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

Berinert for subcutaneous injection is indicated for prevention of recurrent Hereditary Angioedema (HAE). Berinert 2000/3000 IU is intended for self-administration by subcutaneous injection. The therapeutic effect of Berinert in hereditary angioedema is induced by the substitution of the deficient C1-esterase inhibitor activity.

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

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

Hereditary angioedema is a genetic condition leading to a reduction or loss of function of the important C1 inhibitor enzyme. C1 inhibitor has numerous functions within the immunological as well as the coagulation system. Lack of C1 inhibitor, among other, can lead to acute edema (swelling) of different locations in the body. The disease can be severely debilitating, and potentially life threatening if there is an edema in the laryngeal region.

Pharmacological treatment for HAE consist both of treating acute attacks as well as long term prophylaxis to prevent attacks. Acute attacks of HAE can be treated with intravenous C1 inhibitor, restoring the lacking C1 inhibitor and thus resolving the attack. It is also possible to treat the symptoms of the attack by using a bradykinin receptor antagonist, icatibant.

Prophylactic treatment is to date possible with intravenous C1 inhibitor as well as less specific treatment such as androgens and tranexamic acid.

4. This proposal concerns:

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

The technology is relevant for disinvestment

☐
☒

"Please include further details about any use of the technology"

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

Pharmaceutical

☒

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

☐

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

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

☐

Procedure

☐

Screening

☐

Highly specialized services / national offers

☐

Organization of the health services

☐

Other (describe)

☐

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

6. Application of the technology:

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

"Please give a description here"

7. Responsibility for funding

Yes No

Is the specialized health service responsible for financing the technology today?

☒ ☐

May the specialized health service become responsible for funding the health technology?

☐ ☐

H-resept

8. Is the technology mentioned in the national guidelines or action programs prepared by the Norwegian Directorate of Health?

Yes No

☐ ☒

"Give more details about the relevant national guidelines or action programs."

9. Does the technology involve the use of radiation (ionizing/ non- ionizing)?

Yes No

☐ ☒

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

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

Patients affected: Patients with HAE.

Disciplines: Dermatologists, allergologists, hematologists, anesthesiologists and pulmonologists

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

Clinical efficacy ☒

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

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

Population: Adolescent and adult patients with C1-esterase inhibitor deficiency.

Intervention: The recommended dose of Berinert s.c. is 60 IU/kg body weight twice weekly (every 3-4 days)

Comparator: SoC described in point 3

Outcomes:

- HAE attack frequency
- Percentage of patients responding to treatment
- Rescue medication used
- Adverse events

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

Beriner 2000/3000 IU s.c offers a new treatment regime for patients diagnosed with HAE type I and II. HAE is a potentially life threatening rare disease with a prevalence of 2-3 in 100 000.

The root cause of HAE is missing or dysfunctional C1-esterase inhibitor and repeated administration with Beriner 2000/3000 IU s.c increases and maintains steady levels of functioning C1-esterase inhibitor above 40%. This restores the body's natural ability to regulate the kallikrein-kinin cascade involved in HAE and the complement, coagulation and fibrinolytic systems as well. HAE attacks are prevented and the approved dose of 60 IU/kg has been shown to reduce the number of HAE attacks by a median of 95 percent relative to placebo as shown in the COMPACT study.

Until now HAE patients have been dependent on on-demand treatment administered intravenously or subcutaneous or prophylactic treatment administered intravenously. Long term home-treatment with intravenous administration is challenging for many patients. Beriner 2000/3000 IU s.c is the first C1-inhibitor esterase concentrate that comes with a subcutaneous regime and are indicated for prophylactic treatment. This is a great improvement for patient convenience and fills an unmet medical need in severe patient groups where HAE patients can have up to two attacks per week with a big impact on their quality of life.

In addition, a Hurtig metodevurdering is currently being conducted for Takhzyro (lanadelumab), ref Metodevarsel LM nr 066 2018. This product is indicated for the same patient population as Beriner 2000/3000 IU s.c and therefore the two treatments should be evaluated in parallel.

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

The severity of the disease/condition the health technology targets

Severe

Expected effect

Pivotal clinical study demonstrated a median reduction in HAE attack frequency of 95% relative to placebo.

In the treatment period of 14 weeks 40% of the patients were attack-free. In an open-label extension study 54% of the patients were attack-free month 1-6 after starting treatment and 83% were attack-free month 25-30 after starting treatment.

Safety

The long-term safety and tolerability profile has been demonstrated to be favorable. The incidence of adverse events in the studies was low and the majority of reported adverse events in the studies were mild. Most reported adverse events were injection-site reaction with the majority of these reported as mild and resolved within 24 hours after onset. No anaphylactic reactions or inhibitory anti-C1 inhibitor antibodies were detected.

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

Approximately 100 patients with HAE in Norway

Ref:

Hereditært angioødem, Norsk helseinformatikk [oppdatert 30. desember 2015].

Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/rode-hudutslett/angioodem-hereditart/>

Consequences for resource use in the public health service

“Click in the field and type”

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

National:

Hereditært angioødem, ICD: T78.3. Den norske legeforening [revidert 08. april 2005].

Tilgjengelig fra: <http://legeforeningen.no/Fagmed/Norsk-forening-for-dermatologi-og-venerologi/Veiledere/metodeboker-og-veiledere/hereditart-angioodem-icdt783/>

International:

The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update

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

No HTA assessments on Berinert s.c published in EU yet to our knowledge

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

CSL Behring AB

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

MA granted in Norway on 2018-08-10

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

N/A

19. Interests and potential conflicts of interests

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

CSL Behring is MA holder of Berinert in Norway.



Bestilling nr ID2019- 020

Tittel på bestillingen:

ID2019_020 Human C1-esterasehemmer (Berinert) for forebygging av arvet angioødem

Medisinsk effekt og nytteverdi:

Berinert er en human C1-esterasehemmer. Virkestoffet ble overført fra Folketrygden til finansiering av spesialisthelsetjenesten i februar 2019.

I 2011 fikk Berinert refusjonsberettighet bruk til behandling av alvorlige akutte anfall ved arvet angioødem av type I og II for styrkene 500 IU og 1500 IU. Disse styrkene leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske (for 500IU også til infusjonsvæske).

Det aktuelle forslaget nå gjelder Berinert i dosene 2000 IU og 3000 IU som har følgende godkjente indikasjon:

Berinert til subkutan injeksjon er indisert for forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem (HAE) hos ungdom og voksne pasienter med C1-esterasehemmermangel. Disse styrkene leveres som pulver og væske til injeksjonsvæske.

Den innsendte forslaget gjelder altså to nye styrker med ny administrasjonsmåte og utvidet indikasjonsområde. De nye styrkene skiller seg fra de tidligere styrkene, ved at disse kan selvadministreres.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Ikke tilgjengelig pris for 2000IU og 3000IU.

1500IU (1 sett pulver og væske til injeksjonsvæske): 20.614,30 NOK (maks AUP)

500 IU (som over): 6.676.30 NOK (maks AUP)

Dosering 500 IU og 1500 IU

Dosering ved akutt anfall av angioødem er 20 IU pr. kg kroppsvekt.

Dosering ved forebygging av angioødem ifb. med kirurgiske prosedyrer er 15-30 IU pr.kg kroppsvekt.

Dosering 2000 IU og 3000 IU

Anbefalt dosering til forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem er 60 IU/pr. kg kroppsvekt to ganger ukentlig.

Basert på en kroppsvekt på 65 kg og **prisnivået til 1500 IU** (i mangel av pris på 2000 eller 3000 IU) blir behandlingskostnaden for 28 dager: 494.743,2 NOK (maks. AUP).

C1-esterasehemmerene Berinert og Cinryze hadde en omsetning på i overkant av [redacted] i 2017 fordelt på [redacted] brukere.

Det er anslått at om lag 100 personer lever med arvet angioødem i Norge (1), hvor mange som vil kunne være aktuelle for forebyggende behandling av tilbakevendende anfall er ikke undersøkt.



Finansieringsordning: Sykehus (fra 01.02.2019)
Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT): Har MT for den aktuelle indikasjonen, men markedsføres p.t. ikke i Norge.
Leveringstid: Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Bestillingen er relevant for en metodevurdering. Det foreligger også en bestilling for lanadelumab (ID 2018_093) til behandling av arvet angioødem. Cinryze fikk refusjonsberettighet bruk til forebyggende behandling av angioødem i 2012 (avgrenset populasjon og med vilkår).

Kilder:

- (1) Arvet angioødem, Norsk helseinformatikk [oppdatert 30. desember 2015]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hud/rode-hudutslett/angioodem-heritart/>.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_20

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Overført fra folketrygden. Cinryze mot samme indikasjon ble også overført samtidig og bør ses i sammenheng. Bestilt metodevurdering av nytt legemiddel (lanadelumab) mot samme indikasjon

Saksnummer 54-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_021_ Eculizumab (Soliris) til behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjemaet:

- Forslagsstiller: Sykehusinnkjøp HF
- Indikasjonsutvidelse – har MT
- Nytt behandlingsprinsipp for indikasjonen
- Metoden ble drøftet i møtet i Bestillerforum mars 2017, men ble ikke bestilt da finansieringsansvaret lå hos Folketrygden. Link <https://nyemetoder.no/metoder/eculizumab-soliris>.
- Finanseringsansvaret ble overført til RHFene fra feb.2019. LIS ønsker å gjenoppta bestillingen av metoden.
- Hittil har metoden ikke blitt tatt i bruk av pasienter med gMG via ordningen med individuell stønad.
- Dosering:
Startfase: 900 mg Soliris gitt hver uke de første 4 ukene. $((48533,90 \times 3) \times 4 = 582\,406,8 \text{ NOK})$
Vedlikeholdsfase: 1200 mg Soliris gitt den 5. uken, etterfulgt av 1200 mg Soliris gitt hver 14.±2 dag. $((48533,9 \times 4) \times 24 = 4\,695\,254,4.)$
- Årskostnad legemiddel første år: 5 241 661,2 kr. Påfølgende år: 5 047 525,6 kr. (maks pris).
- Gis som intravenøs infusjon over 25-45- minutter.
- Legemidler som kan forsøkes ved behandlingsrefraktær gMG: cyklofosamid, rituximab, og intravenøs immunoglobiner.
- Estimert pasientpopulasjon i Norge: 25 (firmas estimat). En nasjonal epidemiologisk studie fra 2009 identifiserte omkring 900 seropositive MG pasienter i Norge. Det regnes at en liten andel av disse vil oppleve behandlingsresistens.
- Budsjettkonsekvens: om lag 126 mill. kr (maks pris) for 25 pasienter.
- Eculizumab (Soliris) er allerede tatt i bruk via individuell stønad ved indikasjonene paroksyttisk nattlig hemoglobinuri og atypisk hemolytisk-uremisk syndrom.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering: (Hele vurderingen vedlagt)

- Metoden fått MT siden forrige metodevarsel ble skrevet i 2017 med indikasjon: Behandling av voksne pasienter (≥ 18 år) med refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptorer (AChR).
- Årskostnad første år: 5.241.661 – påfølgende år: 5.047.526
- Legemiddelverket mener at det er relevant å gjøre en ny vurdering av bestilling basert på metodevarslene det refereres til og mener det er grunnlag for å gjøre en kostnad – nytte analyse.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Det er ønskelig med en metodevurdering for dette alternativet. Det er en klinisk krevende situasjon når andre terapeutiske alternativer for MG ikke har

NYE METODER

tilstrekkelig effekt

Samlet vurdering/prioritering: Kan prioriteres for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Legemiddelverket anbefaler metodevurdering. Sannsynligvis lite dokumentasjon, en enklere vurdering i samarbeid med fagmiljø kan vurderes. dersom det er tilstrekkelig dokumentasjon.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.02.2019. Overført fra Folketrygden, hadde 20 pasienter i 2018, men ingen på Myasthenia Gravis. Bør metodevurderes på andre indikasjoner også spesielt fordi nytt legemiddel, Ravulizumab, skal metodevurderes for behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☐
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☐
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Sykehusinnkjøp HF

Navn på kontaktperson:

Anne Marthe Ringerud

Telefonnummer:

97009866

E-postadresse:

Anne.marthe.ringerud@sykehusinnkjop.no

Dato og sted:

Oslo 4/2-2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ny-vurdering av ID2017_020 etter endring i finansiering; Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Ecilizumab fikk i august 2017 godkjent indikasjonsutvidelse og er nå også indisert til voksne til behandling av refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptor (AChR). Hittil har ikke ecilizumab blitt tatt i bruk hos pasienter med gMG via ordningen med individuell stønad, finansieringen ble overført til regionale helseforetak fra 1/2-2019. Metoden var oppe i Bestillerforum i mars 2017, men ble da ikke bestilt fordi finansieringsansvaret lå hos Folketrygden.

Ecilizumab er et rekombinant, humanisert monoklonalt IgG2/4k-antistoff som selektivt hemmer aktivering av komplementsystemet ved å spesifikt bindes til komplementprotein C5 og hindre dannelse av det terminale komplementkompleks C5b-9. Ecilizumab opprettholder de tidlige komponentene i komplementaktiveringen som er nødvendige i immunresponsen mot mikroorganismer (oppsonisering) og fjerning av immunkomplekser.

Dosering:

Startfase: 900 mg Soliris gitt hver uke de første 4 ukene. $((48533,90 \times 3) \times 4 = 582\,406,8 \text{ NOK})$

Vedlikeholdsfasen: 1200 mg Soliris gitt den 5. uken, etterfulgt av 1200 mg Soliris gitt hver 14.±2 dag. $((48533,9 \times 4) \times 24 = 4\,695\,254,4.)$

Behandlingen gis som intravenøs infusjon over 25-45 minutter.

Årskostnad legemiddel første år: 5 241 661,2. Påfølgende år: 5 047 525,6.

Ecilizumab (Soliris) er allerede tatt i bruk via individuell stønad ved indikasjonene paroksyttisk nattlig hemoglobinuri og atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (aHUS).

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

Fra metodevarsel nr 009 2017 oppdatert 14.02.2017:

Medikamentell behandling av gMG har som mål å oppnå remisjon med ingen eller minimale symptomer og uten uakseptable bivirkninger. Anbefalingene er stort sett basert på klinisk erfaring og små studier. Primært brukes kolinesterasehemmer, vanligvis pyridostigmin som symptomatisk behandling. Immunmodulerende behandling med glukokortikoid alene eller i kombinasjon med immunsuppressive midler (azatioprin, ciklosporin, takrolimus) kan benyttes hos pasienter som fortsatt har betydelige symptomer til tross for symptomatisk behandling. En pasient med gMG anses som behandlingsrefraktær dersom de overnevnte tiltakene ikke leder til tilstrekkelig sykdomskontroll eller ved opplevelse av uakseptable bivirkninger. Ved tilfeller av terapi-refraktær gMG kan følgende legemidler forsøkes: cyklofosfamid, rituximab, og intravenøs immunoglobiner

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt 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 ☐ ☐
- Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis ☐ ☐
- Er metoden relevant for utfasing? ☐ ☐

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

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

- Legemiddel ☒
- Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket* ☐

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

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

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

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | ☐ |
| Utredning og diagnostikk | ☐ |
| Behandling | ☒ |
| Rehabilitering | ☐ |
| Spesialisthelsetjenesten | ☐ |
| Primærhelsetjenesten | ☐ |

"Klikk her og beskriv"

7. Finansieringsansvar

Ja Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☒ | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☐ | ☐ |

Finansieringsansvaret ble overført fra Folketrygden 1/2-2019

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

Ja Nei
☐ ☐

"Beskriv her nærmere omtalen i nasjonale faglige retningslinjer eller handlingsprogrammer:"

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

Ja Nei
☐ ☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

"Klikk her og skriv"

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

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

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Vurdere om eculizumab skal tas i bruk med gMG, komparator dagens standardbehandling

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

Få en gjennomgang av eventuelle mereeffekter i norsk klinisk praksis, behandlingen er svært kostbar så de er viktig med en systematisk vurdering av om metoden skal tas i bruk og eventuelt se på kriterier for bruk.

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

"Klikk her og skriv"

Forventet effekt

"Klikk her og skriv"

Sikkerhet

"Beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger"

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Firma har anslått ca 25 pasienter.

Fra metodevarsel: En nasjonal epidemiologisk studie fra 2009 identifiserte omkring 900 seropositive MG pasienter i Norge. Det regnes med at en liten andel av disse vil oppleve behandlingsresistens til eksisterende behandlinger, og vil dermed være aktuelle for behandling med eculizumab.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Betydelig, ved 25 pasienter blir budsjettkonsekvenser om lag 126 millioner NOK

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

"Klikk her og skriv"

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Metodevarsel 009 2017:

https://nyemetoder.no/Documents/Forslag/ID2017_020_Varsel.pdf

Forslag om metodevurdering ID nr 2017_020

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

Alexion

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

Metoden har MT. Aktuell indikasjon ikke tatt i bruk.

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

"Klikk her og skriv"



Bestilling nr ID2019_021

Tittel på bestillingen:

Ny-vurdering av ID2017_020 etter endring i finansiering; Eculizumab (Soliris) til behandling av pasienter med behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Behandling med eculizumab (Soliris) ved behandlingsrefraktær generalisert myasthenia gravis er beskrevet i metodevarsel med ID009_2017, som det henvises til i forslag om nasjonal metodevurdering.

Siden metodevarselet ble skrevet i januar/februar 2017 har eculizumab fått markedsført (MT) indikasjon for behandling av voksne pasienter (≥ 18 år) med refraktær generalisert myasthenia gravis (gMG) hos pasienter som er positive for antistoffer mot acetylkolinereseptorer (AChR)¹.

Ved innvilgelse av MT vurderte EMA tre studier; effekten av eculizumab ved behandling av pasienter med refraktær gMG ble undersøkt hos 139 pasienter i to prospektive, kontrollerte studier (studie C08-001 og ECU-MG-301) og én åpen forlengelsesstudie (studie ECU-MG-302). Dette er de samme studiene som er beskrevet i metodevarselet fra 2017, og Legemiddelverket vurderer derfor at det ikke er behov for å oppdatere dette varselet på nåværende tidspunkt.

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Årskostnad legemiddel første år: 5 241 661,2. Påfølgende år: 5 047 525,6.

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Eculizumab har fått innvilget MT for den aktuelle indikasjonen

Leveringstid:

En metodevurdering kan starte etter at MT-holder leverer inn dokumentasjonspakke.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet :

Ettersom finansieringsansvaret nå har blitt overført RHFene, mener Legemiddelverket at det er relevant å gjøre en ny vurdering av bestilling basert på metodevarselet som det refereres til.

Legemiddelverket mener videre at det er grunnlag for å gjøre en fullstendig CUA (kostnad-nytte analyse) for eculizumab ved denne indikasjonen.

¹ EMA. Preparatomtale for Soliris. Hentet 27.03.2019 fra https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/soliris-epar-product-information_no.pdf

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_21

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Overført fra Folketrygden, hadde 20 pasienter i 2018, men ingen på Myasthenia Gravis. Bør metodevurderes på andre indikasjoner også spesielt fordi nytt legemiddel, Ravulizumab, skal metodevurderes for behandling av paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH).

Saksnummer 55-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_032 Okrelizumab (Ocrevus) til behandling av PPMS- revurdering (forslag)

Kort om metoden fra forslagsskjemaet:

- Forslagsstiller: Roche Norge AS (Roche)
- Metoden er blitt metodevurdert ([ID2016_100](#)), og beslutninger foreligger.
- Dette er et forslag om vurdering av tilleggsinformasjon. Dokumentasjonen består av oppdatert effektdata og ny vurdering av pasientantall basert på registerdata.
- Ber om en rask vurdering. Det er svært lite omfattende dokumentasjon.
- Roche er kjent med at Folkehelseinstituttet(FHI) har en pågående fullstendig metodevurdering av indikasjon Primær progressiv multippel sklerose (PPMS). Mye av dokumentasjonen er imidlertid upublisert, og vil dermed ikke fanges opp av FHIs metodevurdering. FHIs metodevurdering inkluderte heller ikke PPMS før i 2019, og Roche forventer derfor at det vil ta tid før metodevurderingen ferdigstilles.
- I vente på at metodevurderingen ferdigstilles bør det tilrettelegges for at okrelizumab kan tas i bruk for de pasientene som venter på behandling.
- Metoden er det eneste legemiddelet med godkjent indikasjon til behandling av PPMS.

Tilleggsinformasjon fra SLVs egnethetsvurdering: (Hele vurderingen vedlagt)

- Metoden har allerede vært vurdert, men Beslutningsforum har ved to anledninger (22.10.2018 og 28.01.2019) besluttet at metoden foreløpig ikke innføres til behandling av PPMS. Det avventes resultater av den pågående fullstendige metodevurderingen.
- Roche ber nå om en revurdering basert på følgende forhold:
 - o Nye estimat av pasientantallet
 - o Oppdaterte effektdata fra ORATORIO-studien
- De reviderte tallene på antallet pasienter er også beheftet med usikkerhet. Ved en eventuell ny metodevurdering vil SLV gjøre en fornyet vurdering av antall pasienter i samråd med norske klinikere. Vi er likevel usikre på om budsjettvirkningene vil endres betydelig i forhold til de siste beregningene fra januar 2019.
- Ytterligere oppfølgingsdata fra ORATORIO-studien kan danne grunnlag for en ny/utvidet metodevurdering, men dataene vil måtte gjennomgå og valideres nærmere. Det forutsetter naturligvis at alle data presenteres i detalj (upublisert datamateriale).

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

NYE METODER

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen

Samlet vurdering / prioritering: Bør avvente fullstendig metodevurdering før evt. gir nytt oppdrag.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ser behov for fullstendig metodevurdering. Kan komme å påvirke; Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose.

Finansieringsdivisjonen: Fingsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 2.01.2018. Innspill om å sjekke om data fra registerstudier kan legges inn i den fullstendige metodevurderingen som FHI skal gjøre.

Forslag om nasjonal metodevurdering

Viktig informasjon – se på dette først!

- Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres, ta kontakt med sekretariatet før innsending.
Forslagsstiller er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (kryss av): ☒
- Forslagsstiller har fylt ut punkt 19 nedenfor: «Interesser og eventuelle interessekonflikter» (kryss av): ☒
- Dette skjemaet brukes for å sende inn forslag om metodevurdering på nasjonalt nivå i Nye metoder. Skjemaet gjelder ikke forslag om forskningsprosjekter. En metodevurdering er en type kunnskapsoppsummering, og for at en slik skal kunne utføres, behøves dokumentasjon eksempelvis fra gjennomførte kliniske studier. Manglende dokumentasjonsgrunnlag kan være en av årsakene til at Bestillerforum RHF ikke gir oppdrag om en metodevurdering.
- Hvis forslaget gjelder et medisinsk utstyr, er forslagsstiller kjent med dokumentet «[Veiledende kriterier for håndtering av medisinsk utstyr i Nye metoder](#)» (link) (kryss av): ☐

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Roche Norge AS

Navn på kontaktperson:

Fredrik Haukaas

Telefonnummer:

22 78 90 00

E-postadresse:

Fredrik.haukaas@roche.com

Dato og sted:

11.02.2019

1. Forslagstillers tittel på forslaget:*

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

Ocrevus (okrelizumab) til behandling av primær progressiv MS (PPMS) – vurdering av oppdaterte effektdata og ny vurdering av pasientantall basert på registerdata

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Metoden er allerede vurdert (ID2016_100). Dette er kun et forslag om å vurdere en begrenset mengde tilleggsdokumentasjon som følge av lengre oppfølgingstid i registreringsstudiene og mer registerdata. Beslutningsforum etterspør i sin beslutning den 28. januar 2019 en vurdering av tilleggsdokumentasjonen som Roche sendte inn i forbindelse med pristilbudet den 29. november 2018. I pristilbudet lå det nye estimater for pasientantall samt studiedata med et datakutt som er gjort omtrent 2 år senere enn den forrige dokumentasjonen. Denne dokumentasjonen er svært lite omfattende, og vil kunne vurderes på kort tid.

Okrelizumab er et rekombinant humanisert monoklonalt antistoff som selektivt binder CD20- uttrykkende B-celler. CD20 er et antigen på celleoverflaten som finnes på pre-B-celler, modne og hukommelses-B-celler, men som ikke uttrykkes på lymfoide stamceller og plasmaceller. Okrelizumab er indisert til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet.

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

Det finnes ingen sykdomsmodulerende legemidler med regulatorisk godkjenning for PPMS, bortsett fra Ocrevus. Andre legemidler brukes i noen grad off-label, men stort sett er pasientene ubehandlet.

4. Forslaget gjelder:	Ja	Nei
En helt 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	☒	☐
Re-evaluering av metode som er tatt i bruk i klinisk praksis	☐	☒
Er metoden relevant for utfasing?	☐	☒

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr/IVD medisinsk utstyr som er CE-merket*	☐

*Hvis metoden er CE-merket:

"Klikk her og angi hva metoden er CE-merket som og til hvilket bruksområde."

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

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

6. Metodens bruksområde:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| Forebygging | ☐ |
| Utredning og diagnostikk | ☐ |
| Behandling | ☒ |
| Rehabilitering | ☐ |
| Spesialisthelsetjenesten | ☒ |
| Primærhelsetjenesten | ☐ |

7. Finansieringsansvar Ja Nei

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------|
| Har spesialisthelsetjenesten et finansieringsansvar for metoden i dag? | ☒ | ☐ |
| Vil spesialisthelsetjenesten kunne få finansieringsansvar for metoden? | ☐ | ☐ |

Spesialisthelsetjenesten finansierer sykdomsmodulerende legemidler for behandling av MS, og Ocrevus har vært på virkestoffslisten til LIS-anbudene

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

☒ ☐

Ocrevus er nevnt under «Aktuelle legemidler» i retningslinjene

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

☐ ☒

"Klikk her og gi en kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering"

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

Metoden er allerede vurdert (ID2016_100), dette er kun et forslag om å vurdere en begrenset mengde tilleggsdokumentasjon som følge av at data fra lengre oppfølgingstid i registreringsstudien nå er tilgjengelig.

Metoden er aktuell for pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose. Pårørende kan bli påvirket i den grad pasientene får bedre helse og trenger mindre hjelp som følge av oppbremsing av sykdommen.

11. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

- | | |
|------------------------|-------------------------------------|
| Klinisk effekt | ☒ |
| Sikkerhet/bivirkninger | ☐ |
| Kostnader/ressursbruk | ☒ |

Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etiske	☐
Juridiske	☐

12. Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger (i samsvar med pkt. 10). For deg som er kjent med «PICO (Patient, Intervention, Comparator, Outcome) -begrepet»- inkluder gjerne tentativt forslag til PICO.

Ocrevus har allerede blitt metodevurdert ID2016_100, dette er et forslag om vurdering av tilleggsinformasjon. Vennligst se under.

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

Ocrevus har blitt vurdert av Legemiddelverket for både PPMS og RMS. Begge indikasjonene var oppe i Beslutningsforum i oktober 2018, men fikk avslag, og det gjøres en vurdering etter fullstendig metodevurdering hos FHI (1). Roche leverte et nytt pristilbud 29. november 2018, og PPMS ble derfor tatt opp til ny beslutning 28. januar 2019. I pristilbudet lå det nye estimater for pasientantall samt oppdaterte studiedata. Data bestod av nye estimat på risiko for progresjon (hazard ratio) i subgrupper og med lenger oppfølgingstid. I tillegg benyttet vi både de svenske og norske MS-registrene til å estimere pasientantall. Denne dokumentasjonen reduserer estimatet på ICER og budsjettvirkningene vesentlig. Mye av dokumentasjonen er upublisert, og vil dermed ikke fanges opp av FHIs metodevurdering. FHIs metodevurdering inkluderte heller ikke PPMS før i 2019, og vi forventer derfor at det vil ta tid før den ferdigstilles. Dermed bør det i mellomtiden tilrettelegges for at Ocrevus kan tas i bruk for de pasientene som venter på behandling. I januar 2019 avsto Beslutningsforum Ocrevus, med begrunnelse om manglende kostnadseffektivitet og at leverandør ikke hadde delt all nødvendig dokumentasjon med Statens legemiddelverk (2,3).

Roche ønsker gjerne å dele dokumentasjonen med Statens legemiddelverk, og vi oppfatter dette som en oppfordring om å levere inn denne dokumentasjonen. Roche sendte i utgangspunktet ikke dokumentasjonen til vurdering da vi fikk beskjed om at det måtte innom Nye metoder, deretter bli tatt opp i et møte hos Bestillerforum, og at vi kunne risikere at det tok nye 180 dager med vurdering. Saken hadde allerede tatt lang tid: Vi bestemte oss derfor for å sende inn dokumentasjonen som tilleggsinformasjon i pristilbudet. Hovedresultatene ble fortsatt beregnet med dokumentasjonen Statens legemiddelverk hadde lagt til grunn.

I mai 2018, med en høyere pris enn den som ble tilbudt i november 2018, konkluderte Legemiddelverket med at kostnadene forbundet med innføring av Ocrevus i PPMS var innenfor, men i øvre sjikt (4). Med det nye tilbudet er ICER godt innenfor det som normalt aksepteres for pasientgrupper med denne alvorlighetsgraden, og de foreslåtte grensene i Magnussen-arbeidsgruppens rapport (5).

Vi ber nå om at Statens legemiddelverk gjør en rask vurdering av dokumentasjonen vi sendte til LIS/Beslutningsforum i november. Dette vil kunne resultere i et mer relevant estimat av ICER og av budsjettvirkningene. Det er svært lite omfattende dokumentasjon vi nå ønsker vurdert:

- Nye estimat av hazard ratio for sykdomsprogresjon (dette er eneste parameter som må endres i modellen), samt relevansen av datakuttet og pasientpopulasjonen som ligger til grunn for estimeringen av denne parameteren. Vi mener disse dataene bedre gjenspeiler de pasientene som vil kunne få behandlingen
- Oppdatert vurdering av bedre dokumenterte estimater for antall PPMS-pasienter som vil kunne få behandling med Ocrevus, i henhold til indikasjon. Ved å bruke MS-registeret og Norsk pasientregister er det svært tydelig at antallet pasienter er lavere enn tidligere estimat, og at Beslutningsforums grunnlag for beslutning kan forbedres betraktelig

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

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Svært alvorlig. Statens legemiddelverk har beregnet et absolutt prognosetap på 26 gode leveår (4), noe som er godt over den høyeste alvorlighetsgraden foreslått av Magnussen-arbeidsgruppen (5).

Forventet effekt

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet av Ocrevus er basert på en randomisert, parallell gruppe, dobbeltblindet, fase III-studie i pasienter med PPMS (ORATORIO). I studien ble totalt 732 pasienter inkludert og randomisert 2:1 til behandling med enten Ocrevus eller placebo. I primæranalysen (Montalban et al.) hadde 32,9% av pasientene behandlet med Ocrevus sykdomsprogresjon (CDP-12), sammenlignet med 39,3% i placebo-armen. Disse resultatene har forbedret seg med lenger oppfølgingstid. I tillegg er det undergrupper av pasienter som bedre gjenspeiler de som vil bli behandlet i henhold til indikasjon. Det er data med lenger oppfølgingstid og i disse undergruppene Roche ønsker at Statens legemiddelverk vurderer.

Sikkerhet

De viktigste og hyppigst rapporterte bivirkningene rapportert i ORATORIO-studien var infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) og infeksjoner, med IRR som den vanligste bivirkningen hos pasienter som ble behandlet med Ocrevus (totalt 40,1 % av pasientene i Ocrevus-armen vs. 25,5 % i placebo-armen). Infeksjoner forekom hos 72,2 % av pasientene som fikk Ocrevus, mot 69,9 % av pasientene som fikk placebo (4).

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Ved å benytte data fra Norsk pasientregister, MS-registeret, data på sykdomsaktivitet fra fase III-studien ORATORIO, samt estimere antall pasienter med tidlig PPMS med data fra Svenska neuroregister vil i underkant av 200 pasienter vil være aktuelle for behandling av nåværende PPMS-pasienter. I tillegg vil det komme rundt 20-30 nye hvert år som vil kunne være aktuelle. Nærmere beskrivelse av disse tallene vil være del av dokumentasjonen som ev. skal vurderes av Statens legemiddelverk.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Ettersom PPMS-pasienter i dag stort sett ikke får behandling vil det ha budsjettkonsekvenser å innføre Ocrevus. De vil imidlertid ikke være så store som det som har blitt beregnet av Statens legemiddelverk, fordi det er få av PPMS-pasientene som vil kunne behandles.

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

Ocrevus må implementeres i kliniske retningslinjer for behandling av primær progressiv MS.

15. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger). (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

Referanser benyttet over:

1. <https://nyemetoder.no/Documents/Beslutninger/Godkjent%20protokoll%20Beslutningsforum%2022OKT2018.pdf>
2. <https://nyemetoder.no/nyheter/tre-legemidler-til-eosinofil-astma>
3. Dagens Medisin, januar 2018. MS-medisin fikk nytt avslag
<https://www.dagensmedisin.no/artikler/2019/01/28/ms-medisin-fikk-nytt-avslag>
4. Statens legemiddelverk. Okrelizumab til behandling av primær progressiv multipl sklerose. 2018. URL:
https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Okrelizumab_PPMS%20-%20Oppdatert%20hurtig%20metodevurdering.pdf
5. Magnussen, J. et al., 2015. På ramme alvor - Alvorlighet og prioritering, Helse- og omsorgsdepartementet. URL:
https://www.regjeringen.no/contentassets/d5da48ca5d1a4b128c72fc5daa3b4fd8/paa_ramme_alvor.pdf

Andre referanser for effektdokumentasjon:

Montalban X, Hauser SL, Kappos L et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2017;376:209–220.

Wolinsky J, Brochet B, Montalban X et al. Sustained reduction in confirmed disability progression in patients with primary progressive multiple sclerosis treated with ocrelizumab in the open-label extension period of the phase III ORATORIO Trial. Presented at ECTRIMS 2018, 10–12 October 2018, Berlin, Germany.

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

Roche Norge AS

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

Har markedsføringstillatelse

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

"Klikk her og skriv"

19. Interesser og eventuelle interessekonflikter

Beskriv forslagstillers relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempler: Forslagsstiller har økonomiske interesser i saken. Forslagsstiller har eller har hatt

oppdrag i tilslutning til eller andre bindinger knyttet til metoden eller aktører som har interesser i metoden.)

Roche Norge AS markedsfører Ocrevus i Norge, og har således økonomiske interesser i saken.



Bestilling nr ID2019_032

Tittel på bestillingen:

Ocrelizumab (Ocrevus) - indikasjon II revurdering: Behandling av primær progressiv multippel sklerose (PPMS)

Medisinsk effekt og nyhetsverdi:

Ocrevus (okrelizumab) er bl.a. indisert til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og billediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk aktivitet.

Metoden har allerede vært vurdert (ID2016_100), men Beslutningsforum har ved to anledninger (22.10.2018 og 28.01.2019) besluttet at Ocrevus foreløpig ikke innføres til behandling av PPMS. Det avventes resultater av en pågående fullstendig metodevurdering for multippel sklerose (MS) fra Folkehelseinstituttet.

Roche Norge AS ber nå om en revurdering av Ocrevus til behandling av PPMS (ny bestilling) basert på følgende forhold:

- Nye estimat av pasientantallet
- Oppdaterte effektdata fra ORATORIO-studien
 - o Nye estimater på risiko for sykdomsprogresjon (hazard ratio) i subgrupper
 - o Lengre oppfølgingstid

Legemiddelkostnader (inkl. mva)

Årskostnad per pasient: 4 x [redacted] = [redacted] (LIS-AUP) (ny pris pr. 29.11.2018).

Finansieringsordning:

Spesialisthelsetjenesten

Regulatorisk status for markedsføringstillatelse (MT):

Markedsført

Leveringstid:

6 måneder.

Legemiddelverkets vurdering av bestillingens relevans/egnethet:

Nye estimat av pasientantallet:

Roche har basert sine nye beregninger til å estimere pasientantallet på data hentet fra norsk pasientregister (NPR) og de svenske og norske MS-registrene.

Det antas at ca. 11.000 personer har MS i Norge i dag, og at andelen som har PPMS blant disse pasientene ligger et sted mellom 6,5-16,8 %. Det laveste estimatet (6,5 %) er basert på data fra norsk MS-register og gjenspeiler andelen som fikk PPMS-diagnosen blant MS-pasienter som ble diagnostisert i 2017. Det høyeste estimatet er basert på data fra en norsk studie fra Buskerud (Simonsen et al 2017). Det kan tas utgangspunkt i ulike prosentandeler, avhengig av hvilke data som benyttes fra norsk MS-register. Ved å ta høyde for en del underdiagnostisering ved å benytte tall fra MS-registeret, velger Roche å basere sine estimater på at 12 % av MS-pasientene har PPMS. Basert på disse tallene er det estimert at det er ca. 1300 pasienter med PPMS i Norge i dag.



Våre tall er hentet fra andre publiserte kilder (bl.a. Norsk legemiddelhåndbok, publiserte studier; se rapporten). Vi antar også at ca. 11.000 personer har MS i Norge i dag, mens andelen som har PPMS blant disse pasientene ligger et sted mellom 10-20 %. Basert på disse tallene er det estimert at det er mellom 1100-2200 pasienter med PPMS i Norge i dag.

Klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med utredningen, anslo at ca. 12.000 personer har MS i Norge i dag, og at 10-15 % av disse hadde PPMS (dvs. mellom 1200-1800 pasienter). Det bemerkes også at det på MS-forbundets nettsider angis at om lag 12.000 personer i Norge lever i dag med sykdommen, og at hvert år får mellom 500 og 550 personer i Norge diagnosen (oppdatert pr 04.12.2018).

I studien til Simonsen et al (2017) fra Buskerud ble det funnet en prevalens på 213,8 per 100.000 innbyggere. I vår rapport ble det benyttet en grovt estimert prevalens på ca. 200 per 100.000 (dvs. ca. 11.000 individer) (Berg-Hansen et al 2014). Dette skulle tilsi at antall pasienter med MS i Norge er noe høyere enn det vi la til grunn i beregningene. Det kan imidlertid være regionale forskjeller i Norge, noe som også framkommer av publikasjonen til Berg-Hansen et al (2014).

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med Ocrevus er et enda mer usikkert anslag. Klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med i forbindelse med utredningen, anslo at ca. 900-1000 (dvs. gjennomsnitt 950) pasienter totalt kunne være aktuelle for Ocrevus-behandling (det ble i den forbindelse anslått at ca. 12.000 personer har MS i Norge i dag, og at 10-15 % av disse hadde PPMS, dvs. mellom 1200-1800 pasienter).

Roche argumenterer for at flere forhold bør tas i betraktning ved estimering at antall pasienter som er aktuelle for behandling med Ocrevus, for å ta høyde for den godkjente indikasjonsordlyden (*«til behandling av voksne pasienter med tidlig primær progressiv multippel sklerose (PPMS) med hensyn til sykdomsvarighet og grad av funksjonssvikt, og bildediagnostiske funn som er karakteristiske for inflammatorisk sykdom»*).

Ved innføring av Ocrevus i Sverige ble bruken av Ocrevus innskrenket til pasienter som har en sykdomsvarighet ≤ 15 år, alder ≤ 55 år og EDSS-skår $\leq 6,5$ (NT-rådet 2018).

Det framkommer av det svenske NT-rådets oppsummering til Landstinget at dette delvis er basert på inklusjonskriteriene til ORATORIO-studien. Roche benytter svenske data for å estimere antallet pasienter i Norge med tilsvarende sykdomsvarighet (≤ 15 år).

Overførbarheten til norske forhold er usikker. Grenseverdien på sykdomsvarighet ≤ 15 år er ikke nærmere begrunnet, men må ses i sammenheng med at det ved inklusjon i ORATORIO-studien var satt en grense på mindre enn 15 år siden sykdomsdebut for pasienter med EDSS-skår $> 5,0$. Tilsvarende var det satt en grense på mindre enn 10 år siden sykdomsdebut for pasienter med EDSS-skår $\leq 5,0$. En grense på sykdomsvarighet ≤ 15 år uavhengig av EDSS-skår er dermed ikke utelukkende basert på ORATORIO-studien.

I tillegg til sykdomsvarighet (≤ 15 år) legger Roche til grunn at pasientene skal ha inflammatorisk aktivitet. Til dette benyttes data fra ORATORIO-studien, hvor 40 % av pasientene i studien hadde inflammatorisk aktivitet ved screening og/eller baseline.

Alle forhold tatt i betraktning, er estimatene fra Roche at i underkant av 200 pasienter er aktuelle for behandling med Ocrevus det første året etter innføring og i overkant av 250 pasienter det femte budsjettåret.

I budsjettberegningene våre er det lagt inn en viktig knyttet til antatt fordeling/forventet bruk av Ocrevus vs. «best supportiv care» (BSC) (50 % av pasientene det første året, deretter økende med 10 % hvert år til 90 % av pasientene det femte budsjettåret). Videre har vi tatt



hensyn til et årlig frafall av pasienter på 6,6 %, basert på data fra ORATORIO-studien. Antakelsene vi har lagt til grunn mener vi er rimelige/hensiktsmessige, men er selvsagt usikre. Roche har benyttet en annen og forenklet framgangsmåte (legger til nye pasienter hvert år, ingen pasienter avslutter behandlingen, alle aktuelle pasienter får behandling med Ocrevus, og at Ocrevus ikke fortrenger annen behandling), men hvor utgangsverdiene (antall pasienter) generelt er lavere.

Konklusjon:

Ulike kilder oppgir ulike tall for forekomst (prevalens) av MS og antall nye MS-tilfeller pr år (insidens). Også de reviderte tallene benyttet av Roche er beheftet med usikkerhet, f.eks. er det en viss underdekning i antall pasienter registrert i de ulike registrene som legges til grunn, og overførbarheten fra svenske til norske forhold er også usikker. Oppdatert informasjon på MS-forbundets nettsider kan tyde på at antallet MS-pasienter kanskje har økt noe i forhold til det antallet som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin rapport. Ved en eventuell ny metodevurdering vil Legemiddelverket gjøre en fornyet vurdering av antall pasienter aktuelle for behandling med Ocrevus, i samråd med norske klinikere. Vi er likevel usikre på om budsjettvirkningene vil endres betydelig i forhold til de siste beregningene som ble gjort i januar 2019.

Oppdaterte effektdata fra ORATORIO-studien:

Primært endepunkt i studien er 12-ukers CDP (sykdomsprogresjon bekreftet etter 12 uker, målt vha. EDSS-skalaen).

Sekundært endepunkt i studien er 24-ukers CDP (sykdomsprogresjon bekreftet etter 24 uker, målt vha. EDSS-skalaen).

Primært endepunkt (12-ukers CDP) ble benyttet både av Roche og av Legemiddelverket i sine respektive base case for beregning av kostnadseffektivitet (IKER). 24-ukers CDP er et tilvalg i modellen. Sykdomsprogresjon bekreftet etter 24 uker regnes som et mer robust endepunkt, og Roche ønsker nå å benytte dette som hovedscenario for beregning av kostnadseffektivitet (IKER). Dette også med utgangspunkt i et oppdatert og utvidet data-materiale fra ORATORIO-studien, som resulterer i en maksimal oppfølgingsstid på 6,5 år. I det nyeste datagrunnlaget har pasientene imidlertid fått mulighet til å krysse over til behandling med Ocrevus (fra placebo) i den åpne forlengelsesfasen av studien, og dette betyr at det vil bli nødvendig å justere for crossover. Videre har Roche gjort subgruppe-analyser med de pasientene som er aktuelle for behandling med Ocrevus (pasienter med påvist sykdomsaktivitet på MR).

Roche vurderer at ovennevnte forhold vil kunne redusere usikkerheten rundt estimatene for kostnad per QALY av å innføre Ocrevus i behandlingen av PPMS, og vil også redusere IKER.

Konklusjon:

Ytterligere oppfølgingsdata fra ORATORIO-studien kan danne grunnlag for en ny/utvidet metodevurdering av Ocrevus, men dataene vil måtte gjennomgå og valideres nærmere. Det forutsetter naturligvis at alle data presenteres i detalj (upublisert datamateriale).



Referanser:

Berg-Hansen P, et al. High prevalence and no latitude gradient of multiple sclerosis in Norway. Multiple Sclerosis Journal 2014; Vol 20(13): 1780-1782.

NT-rådet (2018). Ocrevus (okrelizumab) vid multipel skleros. NT-rådets yttrande till landstingen 2018-11-29. Tilgjengelig fra:
<https://janusinfo.se/download/18.5a3cbcf41675a5048c610f5d/1543503481144/Ocrevus%202018-11-29.pdf>

Simonsen CS, et al. High prevalence and increasing incidence of multiple sclerosis in the Norwegian county of Buskerud. Acta Neurol Scand. 2017 Apr; 135(4):412-418. Epub 2016 May 30.

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_032

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.).

Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☒ Ingen ☐

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

Navn: Børge Myrlund Larsen
E-post: Borge.Larsen@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 2.1.2018 NEI ☐

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

Sjekke om data fra registerstudier kan legges inn i fullstendig metodevurdering som FHI skal gjøre

Saksnummer 56-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_033 Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ikke-ambulatoriske pasienter (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse og gjelder genterapi.
- Har foreløpig ikke MT i Norge, men er under vurdering hos EMA og er tilkjent «orphan drug designation».
- Ataluren er midlertidig godkjent i Norge og EU til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ambulatoriske pasienter i alderen 2 år og eldre. Metoden antas å få utvidet indikasjon til også å gjelde ikke-ambulatoriske pasienter slik at det ikke blir noen restriksjoner ift. mobilitet.
- Foreligger som granulat til mikstur. Blandes i flytende eller halvfast mat og doseres ut fra kroppsvekt.
- Duchennes muskeldystrofi skyldes en mutasjon i DMD-genet som sitter i X-kromosomet. Mutasjonen fører til manglende produksjon av proteinet dystrofin, som er nødvendig for oppbyggingen av muskelceller. Over tid medfører dette at muskelcellene ødelegges og til gradvis tap av muskelfunksjon. Rammer nesten utelukkende gutter.
- Pasientgrunnlaget er rundt 100 gutter/menn i Norge i dag.
- Finnes ingen kurativ behandling, men det er imidlertid godt dokumentert at behandling med glukokortikoider gir bedre muskelstyrke og motorisk funksjon på kort sikt.
- Mulig relevante internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter foreligger.
- Ikke identifisert kliniske studier i relevant pasientpopulasjon.
- Legemiddelverket anbefaler å avvente bestilling.

Innspill fra leverandør:

- Effekt er ikke vist hos ikke-ambulatoriske pasienter.
- Legemidlet har vært i bruk siden 2015 i Trondheim.
- Avventer studie som er forventet ferdig mars 2020 ([NCT03179631](#))
- Leverandør vil anbefale å avvente metodevurdering da det er et omfattende arbeide som per nå ikke berører noen pasienter.
- Vil forsøke imøtekomme Bestillerforum med den informasjonen som evt. vil etterspørres.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Kjent med at Ataluren kan brukes som behandling til gående barn med non-sens-mutasjon i dystrofinogenet, men har ingen barn med denne mutasjonen til oppfølging. Bør vurdere / undersøke hvor mange pasienter dette kan være aktuelt for.

Samlet vurdering / prioritering: Kan prioriteres for hurtig metodevurdering, evt. avvente.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Må gjøres en vurdering, men tror ikke det er hensiktsmessig med en metodevurdering. Det er dialog mellom SI og fagmiljøene for sjeldne tilstander.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.02.2018. Overført fra folketrygden. All godkjent bruk bør metodevurderes før nye pasienter får legemidlet.

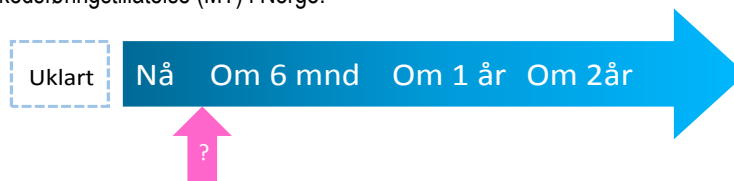


Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi hos ikke-ambulatoriske pasienter

Type metode: Legemiddel; Genterapi
Område: Barn og unge; Muskel og skjelett; Nevrologi; Sjeldne diagnoser
Virkestoffnavn: Ataluren; PTC-124
Handelsnavn: Translarna
ATC-kode: M09AX03
MT søker/innehaver: PTC Therapeutics International Limited (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse, og har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) (2). Metoden er tilkjent «orphan drug designation» (legemiddel for en sjelden sykdom) (3).

Beskrivelse av den nye metoden

Ataluren (Translarna) er midlertidig godkjent i Norge og EU til behandling av Duchennes muskeldystrofi som et resultat av nonsense-mutasjon i dystrofingenet, hos ambulatoriske pasienter i alderen 2 år og eldre. En nonsense-mutasjon i DNA resulterer i et prematurt stoppkodon innenfor et mRNA. Dette premature stoppkodonet i mRNA forårsaker sykdom ved å avslutte oversettelse før et full-lengde protein blir generert. Ataluren muliggjør en ribosomal gjennomlesning av mRNA som inneholder et prematurt stoppkodon, noe som resulterer i produksjon av et full-lengde protein.

Ataluren antas å få utvidet indikasjon til også å gjelde for ikke-ambulatoriske pasienter, slik at det ikke blir noen restriksjoner i forhold til mobilitet. Ataluren foreligger som granulater til mikstur, som blandes til en suspensjon i flytende eller halvfast mat, og doseres ut fra kroppsvekt (mg/kg) (1, 2, 4, 5).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Muskeldystrofi er en fellesbetegnelse på arvelige sykdommer som primært angriper skjelettmuskelfibrene. Sykdommene kjennetegnes ved forstyrret utvikling og fremadskridende ødeleggelse av muskelcellene, slik at muskelaktiviteten i større eller mindre grad svekkes over tid. Ved de forskjellige muskeldystrofiene blir ulike gendefekter (mutasjoner) nedarvet på noe forskjellig måte. Gendefekten fører til total eller delvis svikt i dannelsen av viktige proteiner som er med på å bygge opp muskelcellene. Duchennes muskeldystrofi (DMD) skyldes en mutasjon i DMD-genet, som sitter på X-kromosomet. Mutasjonen fører til manglende produksjon av proteinet dystrofin, som er nødvendig i oppbyggingen av muskelceller. Over tid fører dette til at muskelcellene ødelegges og til gradvis tap av muskelfunksjon. Genfeilen som gir dystrofinmangelen sitter på X-kromosomet, som bare finnes i én kopi hos gutter/menn. Disse har ikke noe «friskt» X-kromosom som kan kompensere for feilen, noe som medfører at sykdommen nesten utelukkende rammer gutter. Sykdommen kan også oppstå spontant som en ny mutasjon. DMD-genet er svært stort, og effekten av en mutasjon vil henge sammen med hvor på genet den finnes og i hvilken grad den påvirker koden som skal føre til produksjon av dystrofin. Til nå er det påvist over 4700 ulike mutasjoner i DMD-genet. De alvorlige mutasjonene vil føre til Duchennes muskeldystrofi, mens mutasjoner som i mindre grad påvirker dystrofin-produksjonen vil føre til den mildere sykdomsvarianten Beckers muskeldystrofi (BMD). DMD er den vanligste av muskeldystrofiene i barneårene og i Norge får ca. 1 av 6500 levendefødte gutter sykdommen (dvs. ca. 8 til 10 nye tilfeller av sykdommen hvert år). Det er rundt 100 gutter/menn med DMD i Norge i dag (6).

Dagens behandling

Det finnes i dag ingen kurativ behandling mot DMD. Det er imidlertid godt dokumentert at behandling med glukokortikoider (prednisolon eller deflazacort) gir bedre muskelstyrke og motorisk funksjon på kort sikt. Ved siden av medikamentell behandling utgjør tverrfaglig oppfølging og habilitering det viktigste tilbudet man har til personer som lever med DMD og deres

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

familier (6). Det er gitt midlertidig godkjenning i Norge og Europa for ataluren (Translarna) til ambulatoriske pasienter med hensikt å bedre muskelstyrken og derved blant annet forlenge tiden med bevart gangfunksjon (4,5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

- Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (7-10).

Metodevarsler

- Det er utarbeidet et norsk metodevarsel for ataluren (Translarna) til behandling av DMD hos ambulatoriske pasienter i alderen 2 år og eldre (11).

Klinisk forskning

Det er ikke identifisert kliniske studier i relevant pasientpopulasjon hvor effekten av ataluren studeres.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	
Sikkerhet relativt til komparator	☒	
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Genterapi – skal også vurderes av Helsedirektoratet

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☐	Kommentar SLV: Foreslår å avvente bestilling
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- 1) Ataluren – Translarna – Duchenne muscular dystrophy. (31. juli 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ataluren/>
- 2) EMA: Translarna - ataluren - Orphan - EMEA/H/C/002720/II/0047. Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-10-13-december-2018_en.pdf
- 3) EMA: Translarna (ataluren): Orphan designation (EU/3/05/278). Tilgjengelig fra: <https://www.ema.europa.eu/medicines/human/orphan-designations/eu305278>
- 4) EMA: Translarna (ataluren): Authorisation details (EMA/H/C/002720). Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002720/human_med_001742.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
- 5) Statens legemiddelverk: Preparatomtale Translarna (ataluren). Tilgjengelig fra https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/translarna-epar-product-information_no.pdf
- 6) Duchennes muskeldystrofi (DMD): Frambu kompetansesenter for sjeldne diagnoser. [Publisert 24.07.2017]. Tilgjengelig fra: <http://www.frambu.no/hovedmeny/diagnoser/duchennes-muskeldystrofi/medisinsk-beskrivelse/61e18a6b-5e41-4770-9c14-80b3d9603a50>
- 7) Ryder S, et al. (2017). The burden, epidemiology, costs and treatment for Duchenne muscular dystrophy: an evidence review. Orphanet J Rare Dis. 12(1), 79. Tilgjengelig fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5405509/>
- 8) Samuelsson O, et al. (2017). KORT-HTA – Ataluren vid Duchennes muskeldystrofi. Göteborg: Sahlgrenska Universitetssjukhuset, HTA-centrum. Tilgjengelig fra <https://www2.sahlgrenska.se/upload/SU/HTA-centrum/Kort-HTA/Ataluren%20vid%20DMD%20171018%20oppdaterad%20o%20publicerad.pdf>
- 9) Shawi E, et al. (2017). Emerging Drugs for Duchenne Muscular Dystrophy. (CADTH Issues in Emerging Health Technologies 161). Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Tilgjengelig fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK476440/>
- 10) Ataluren for treating Duchenne muscular dystrophy with a nonsense mutation in the dystrophin gene. (2016). (Highly specialised technologies guidance [HST3]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/hst3>
- 11) Ataluren (Translarna) til behandling av Duchennes muskeldystrofi. (14. november 2017). (Metodevarsel LM nr 093 2017). Oslo: MedNytt. Tilgjengelig fra <https://www.helsebiblioteket.no/mednytt/legemidler/ataluren-translarna-til-behandling-av-duchennes-muskeldystrofi>

Dato for første publisering	25.03.2019
Siste oppdatering	25.03.2019

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

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	013 2019
Metodens tittel:	Ataluren (Translarna) til behandling av Duchenne muskeldystrofi hos ikke-ambulatoriske pasienter

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	PTC Therapeutics Sweden AB
Organisasjonsnummer:	559017-0931
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Translarna (ataluren)
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Peter Blomqvist Medical Science Lead, Nordic and Baltic countries Mob tel +46 729 779 502 Epost: pblomqvist@ptcbio.com PTC Therapeutics Sweden AB Regus Gårda, Fabriksgatan 7, 412 50 Göteborg, Sweden

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja/Nei
I så fall: Ja Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 31 Juli 2014 Godkjent indikasjon: Translarna er indisert til behandling av Duchenne muskeldystrofi som et resultat av nonsense-mutasjon i dystrofinet, hos ambulatoriske pasienter i alderen 2 år og eldre. Effekt er ikke vist hos ikke-ambulatoriske pasienter. Tilstedeværelsen av en nonsense-mutasjon i dystrofinet bør fastslås ved genetiske prøver

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Ja/Nei
Hvis legemidlet er i bruk: Ja Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Juni 2015? Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk: Trondheim

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?
I så fall beskriv: Nei, inte vad vi kjenner till.

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?
I så fall hvilke(n): Inga andra leverantörer er involverade

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?
Inga nya patienter finns för närvarande inom indikation. Vi inväntar studie 041 för ambulerande patienter (RCT, Ph 3 study, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03179631)

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?
I så fall beskriv kortfattet: Det finns inga alternativ till Translarna som behandlar den bakomliggende orsaken till DMD. Som farmakologisk grundbehandling ingår kortikosteroider, preventiv/faktisk hjärtsviktsbehandling och en rad icke farmakologiska interventioner

Øvrige kommentarer
PTC vill framhålla att avvakta en metodutvärdering då detta är ett mycket omfattande arbete som i nuläget inte berör några (noll) patienter.

Ønsker dere å bidra med dokumentasjon som etterspørres dersom Bestillerforum RHF beslutter at det skal gjennomføres en metodevurdering på bakgrunn av forslaget/metodevarsel?
Vi ska försöka tillmötesgå Bestillerforum med den information som eventuellt kommer efterfrågas.

Interesser og eventuelle interessekonflikter -til den leverandør/producent som sender inn dette innspill Beskriv relasjoner eller aktiviteter som kan påvirke, påvirkes av eller oppfattes av andre å ha betydning for den videre håndteringen av metoden som foreslås metodevurdert. (Eksempel: Økonomiske interesser i saken.)
Beskriv kortfattet: Inga ekonomiska kompensationer är givna i Norge för HCP, inklusive ingen tidigare involvering i kliniska prövningar. Post approval authorization study STRIDE är aktiv i Norge.

Sted, dato: Göteborg, 2019-04-08

Firmanavn: PTC Therapeutics Sweden AB

Navn: Peter Blomqvist

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_033

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒

Fullstendig metodevurdering ☐

Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2018

NEI ☐

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

Overført fra folketrygden. All godkjent bruk bør metodevurderes, før nye pasienter får legemidlet.

Saksnummer 58-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_035 Polatuzumab vedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab ved behandling av refraktært / residiverende diffust storcellet B-celle lymfom (RR-DLBCL) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff og har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA.
- Er under vurdering hos EMA og FDA. Tilkjent orphan drug designation og PRIME designation.
- Polatuzumab vedotin er et humanisert monoklonalt antistoff og er et nytt prinsipp som skal brukes i kombinasjon med bendamustin og rituksimab.
- Administreres som intravenøs infusjon.
- Diffust storcellet B-celle lymfom er en aggressiv type lymfekreft som krever rask førstelinjebehandling. Ubehandlet har pasientene en levetid på høyst noen måneder.
- 50-60 % av pasientene med diffust storcellet B-celle lymfom vil kunne kureres med kombinasjons-kjemoterapi, men mange av pasientene vil ikke respondere på førstelinjebehandlingen eller få tilbakefall (RR-DLBCL).
- RR-DLBCL pasienter har svært dårlig prognose. Median overlevelse under 1 år og under halvparten av pasientene er i live 1 år etter tilbakefallet. For RR-DLBCL pasientene har høydosekjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelle-transplantasjon (HMAS) blitt sett på som den beste sjansen for kurasjon.
- Foreligger nasjonale faglige retningslinjer oppdatert i 2019.
- Standardbehandling for DLBCL er rituksimab i kombinasjon med kjemoterapi i første linje. For pasienter som ikke blir kurert i første linje er anbefalingen av residiv/progresjon hos pasienter < 65-70 år behandles med kjemoterapi, som regel i kombinasjon med rituksimab. Konsolidering med autolog stamcelle-transplantasjon for de som responderer. Det er forventet at behandling med genterapi (CAR-Ts) kan komme inn som alternativ for disse pasientene.
- Metoden er under vurdering av EUnetHTA
- Identifisert en klinisk fase 1b (bivirkninger) / fase II studie (komplett respons)
- Statens legemiddelverk foreslår kostnad - nytteanalyse

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Potensielt nyttig verktøy for pasienter som ikke responderer på standardbehandling.

NYE METODER

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Hurtig metodevurdering støttes (kost/nytte).

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret er plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019. Oprhan
drug, nytt virkestoff. Bør metodevurderes.



Polatuzumab vedotin i kombinasjon med bendamustin og rituksimab ved behandling av refraktært/residiverende diffust storcellet B-celle lymfom (RR-DLBCL)

Type metode: Legemiddel

Område: Kreft, blod

Virkestoffnavn: Polatuzumab vedotin

Handelsnavn:

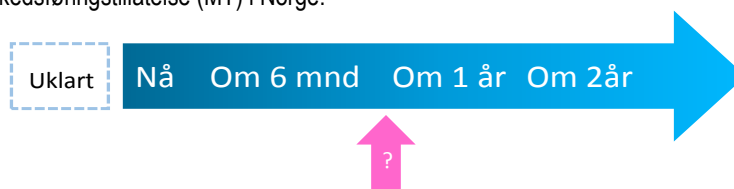
ATC-kode: L01XC (monoclonal antibodies)

MT søker/innehaver: Roche Registration GmbH (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Polatuzumab vedotin er et humanisert monoklonalt antistoff som er kovalent bundet til et anti-mitotisk agens (monomethyl auristatin E, eller MMAE). Polatuzumab vedotin binder spesifikt til CD79b, som utgjør en del av B-cellereseptoren uttrykt på både ondartede (maligne) og normale B-celler. Binding av polatuzumab vedotin til CD79b fører til frigjøring av MMAE inne i B-cellene, og følgelig til hemming av celledeling og apoptose/celledød. Metoden er et nytt prinsipp som er søkt brukt i kombinasjon med bendamustin og rituksimab ved behandling av refraktært/residiverende diffust storcellet B-celle lymfom; en form for lymfekreft (1). Legemiddelet administreres som intravenøs infusjon.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Diffust storcellet B-celle lymfom (DLBCL) er den vanligste undergruppen av Non-Hodgkins lymfom (NHL), som utgjør omtrent 35% av NHL. 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 (RR-DLBCL)(1, 3).

RR-DLBCL pasientene har svært dårlig prognose, med en median overlevelse på under 1 år og under halvparten av pasientene er i live 1 år etter tilbakefallet. For RR-DLBCL pasientene har høydosekjemoterapi etterfulgt av autolog stamcelle-transplantasjon (HMAS) blitt sett på den beste sjansen for kurasjon. Til tross for behandling med stamcelletransplantasjon vil mindre enn halvparten av pasientene som gjennomførte HMAS være i live etter 5 år (4). Halvparten av RR-DLBCL pasientene vil heller ikke være kandidater for stamcelle-transplantasjon som følge av f. eks høy alder og/eller komorbiditeter (5).

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale behandlingsretningslinjer oppdatert i 2019 (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 rituximab.

Konsolidering med HMAS for de som responderer. Det er også forventet at behandling med genterapi (CAR-Ts) kan komme inn som et alternativ for disse pasientene.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert to pågående norsk metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer i en senere behandlingslinje (se Nye metoder [ID2017_105](#) og [2017_116](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Metoden er under vurdering av EUnetHTA (6).

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (7-9)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med refraktær/residiverende DLBCL(n=80)	Polatuzumab vedotin+bendamustine +rituksimab	Bendamustine+rituksimab	Komplett respons, farmakokinetikk progresjonsfri overlevelse, overlevelse, flere.	GO29365 NCT02257567 (fase Ib/II)	Allerede presentert flere datakutt i 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytteanalyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Polatuzumab vedotin for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/orphan-designation/eu/3/18/2013-public-summary-opinion-orphan-designation-polatuzumab-vedotin-treatment-diffuse-large-b-cell_en.pdf
2. European Medicines Agency. Recommendations on eligibility to PRIME scheme URL: https://www.ema.europa.eu/documents/chmp-annex/recommendations-eligibility-prime-scheme-adopted-chmp-meeting-19-22-june-2017_en.pdf
3. Helsedirektoratet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med maligne lymfomer. URL: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1492/IS-2747%20Handlingsprogram%20lymfom%20090119.pdf>
4. McMillan, A., Martin, A., Haioun, C., Chiappella, A., Di Rocco, A., Rueda, A., Palaska, C., & Davies, A. J. (2016). Post Relapse Survival Rates in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. Blood, 128(22), 4204. Accessed January 21, 2019. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/4204>.
5. Sehn, L. H., & Gascoyne, R. D. (2015). Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity. Blood, 125(1), 22-32. Accessed January 21, 2019. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-05-577189>.
6. Polatuzumab vedotin in combination with bendamustine and rituximab for the treatment of relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL). [EUnetHTA POP database ID: PTJA06. Author: IQWiG]
7. Polatuzumab vedotin in combination with rituximab and bendamustine for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma. (2018). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.
8. Polatuzumab. (31. desember 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 13. februar 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/polatuzumab/>
9. Orientering om nyt legemiddel: Polatuzumab vedotin. (13. desember 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros.

Dato for første publisering	25.03.2019
Siste oppdatering	25.03.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_035

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Orphan drug, nytt virkestoff, bør metodevurderes

Saksnummer 59-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_036 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaxel og karboplatin som førstelinjebehandling av metastatisk, ikke-plateepitel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse.
- Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering hos FDA.
- Monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer.
- Aktuell for pasienter som ikke har EGFR eller ALK-positiv kreft.
- 3214 nye tilfeller registrert i 2017. Median alder ved diagnose 71 år.
- Nasjonale faglige retningslinjer oppdatert i 2018.
- Dagens førstelinjebehandling ved NSCLC med PD-L1 uttrykk > 50% er pembrolizumab. Ved PD-L1 < 50% er kjemoterapi, platinum-dublett, førstelinjebehandling.
- En metodevurdering er ferdigstilt om atezolizumab ved NSCLC ([ID2016_045](#)). En er pågående ([ID2018_031](#)).
- Registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering.
- Identifisert en pågående klinisk studie – estimert ferdig desember 2019.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Data fra en klinisk fase 3-studie (NCT02367781, IMpower130 studie), hvor en kombinasjon av Tecentriq og kjemoterapi - Abraxane og karboplatin – forlenger overlevelse og forsinket sykdomsforverring sammenlignet med bare kjemoterapi. Primær endepunkter for studien var å avgjøre om Tecentriq forbedret total overlevelse og holdt pasienter i live og uten sykdomsprogresjon i lengre tid enn kjemoterapi. Sekundære tiltak inneholdt andelen av pasienter som responderte på behandling og bivirkninger. IMpower130 nådde begge sine primære mål, har forlenget pasientens liv fra 13,9 måneder til 18,6 måneder, og reduserte risikoen for sykdomsprogresjon eller død med 36%. Tecentriq er godt kjent og tatt i bruk bla. for NSCLC som 2.linjebehandling. Kjemoterapien som ble brukt i IMpower130 studien er ikke en av 1. linje kjemoterapi som ble anbefalt i nasjonale faglige retningslinjer for lungekreft og man har ingen eller lite erfaring utenom studiesammenheng. Nasjonale faglige retningslinjer for lungekreft anbefaler 4 kurer med kjemoterapi i motsetning til studien som anbefaler seks kurer.

Samlet vurdering / prioritering: Bør prioriteres for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Forenklet vurdering støttes.

NYE METODER

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom kan påvirkes. Hurtig metodevurdering støttes.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 15.07.2017. Ny bruk endrer ikke finansieringsansvar.

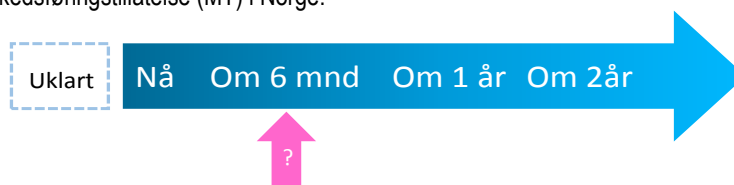


Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin som førstelinjebehandling av metastatisk, ikke-plateepitel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Luftveier;
Virkestoffnavn: Atezolizumab
Handelsnavn: Tecentriq
ATC-kode: L01XC32
MT søker/innehaver: Roche Norge AS (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos US Food and Drug Administration (FDA) (1, 2).

Beskrivelse av den nye metoden

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxiskitet (3).

Atezolizumab er fra tidligere indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi og til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi eller som ikke anses som egnet for cisplatin (3).

Dette varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for atezolizumab til førstelinjebehandling av metastatisk, ikke-plateepitel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) i kombinasjon med nab-paklitaksel og karboplatin hos pasienter som ikke har EGFR eller ALK-positiv kreft.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft deles inn i småcellet (SCLC) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hvor NSCLC kan tilskrives 80-85 % av tilfellene. Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen hos kvinner og menn i Norge, og utgjør rundt 10 % av alle nye tilfeller av kreft. I 2017 ble 3214 nye tilfeller registrert. Median alder ved diagnose var 71 år for begge kjønn (perioden 2012-2016). Hovedårsaken til lungekreft er bruk av tobakk (4).

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom oppdatert i 2018, beskriver norske retningslinjer for behandling av NSCLC (5). Førstelinjebehandling ved NSCLC (uten ALK- eller EGFR-mutasjoner) med PD-L1 uttrykk >50% er pembrolizumab. Ved PD-L1 <50% er kjemoterapi, platinum-dublett, førstelinjebehandling.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en ferdigstilt og en pågående norsk metodevurdering om atezolizumab ved NSCLC (se Nye metoder [ID2018_031](#), [ID2016_045](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

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

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (7)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med stadium IV, ikke-plateepitel, NSCLC N=724	Atezolizumab og karboplatin på dag 1, og nab-paklitaksel på dag 1, 8 og 15. Sykluslengde 21 dager. Kjemoterapi i 4-6 sykluser. Atezolizumab frem til tap av klinisk nytte	Karboplatin på dag 1, og nab-paklitaksel på dag 1, 8 og 15. Sykluslengde 21 dager. Kjemoterapi i 4-6 sykluser, deretter best supportive care.	PFS og OS	NCT02367781 IMpower130 Åpen, fase III RCT	Desember 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☐	Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Pressemelding fra Roche. Hentet 18. februar 2019 fra: <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2019-01-17.htm>
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-28-31-january-2019_en.pdf
3. EMA. Preparatomtale for Tecentriq. Hentet 18. februar 2019 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf
4. Kreftregisteret. Fakta om kreft – lungekreft: Kreftregisteret. Hentet 18. februar 2019 fra: <https://www.kreftregisteret.no/Generelt/Fakta-om-kreft/Lungekreft/>
5. *Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.* (2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2787). Oslo: Helsedirektoratet.
6. *Atezolizumab with carboplatin and nab-paclitaxel for untreated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [ID1513].* (16. januar 2019). (In development [GID-TA10419]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 13. februar 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10419/documents>
7. *Orientering om nyt lægemiddel: Atezolizumab.* (03. februar 2017). (Horizon Scanning). København: Amgros.

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_036

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjeseekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 988 22 164

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Da metoden foreløpig ikke har MT i Norge, EU eller USA skal det vel ikke gjøres en metodevurdering?

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.07.2017 NEI ☐

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

Ny bruk endrer ikke finansieringsansvar

Saksnummer 60-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_037 Ustekinumab (Stelara) til behandling til ulcerøs kolitt (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering av EMA og FDA.
- Indikasjonsutvidelsen gjelder behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, har mistet responsen eller er intolerante overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel, eller har kontraindikasjoner mot slik behandling.
- Administreres som intravenøs infusjon eller subkutan injeksjon.
- Prevalensen er ca. 2-3 per 1000 personer og insidensen er ca. 14 per 100.000 per år. Anslås at ca. 12.000 individer har denne sykdommen i Norge.
- Dagens behandling har som hensikt å gi symptomlindring og kontroll av betennelsen. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen trenger kirurgisk behandling.
- Foreligger minst en relevant norsk systematisk oversikt.
- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante samt er registrert pågående relevante internasjonale metodevurderinger.
- Identifisert en relevant fase III studie. Forventet avsluttet november 2021.
- Statens legemiddelverk foreslår forenklet vurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Innspill 1: Det må presenteres resultater fra registreringsstudien før grunnlag for metodevurdering

Innspill 2: Avvente metodevurdering til studie er ferdig i 2021.

Samlet vurdering / prioritering: Prioriteres foreløpig ikke for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering / prioritering: Forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.08.2009. Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar. Hurtig metodevurdering ønskelig.

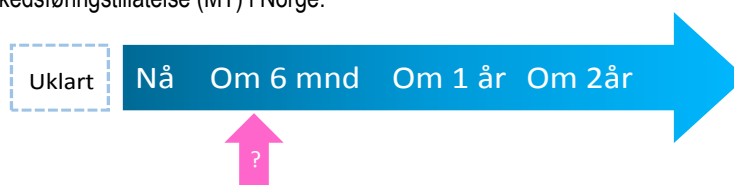


Ustekinumab (Stelara) til behandling av ulcerøs kolitt

Type metode: Legemiddel
Område: Mage og tarm
Virkestoffnavn: Ustekinumab
Handelsnavn: Stelara
ATC-kode: L04AC05
MT søker/innehaver: Janssen-Cilag International NV (1)
Finansieringsansvar: Sykehus

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Ustekinumab er et humant IgG1k monoklonalt antistoff som kan bidra til å oppnå en reduksjon i inflammatoriske markører som C-reaktivt protein (CRP) og fekalt kalprotektin ved hemming av av bioaktiviteten til humant IL-12 og IL-23 (3).

Ustekinumab (Stelara) er allerede godkjent i Norge og EU til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom som har hatt utilstrekkelig respons på, har mistet respons på eller ikke har tålt enten konvensjonell terapi eller en TNF α -antagonist eller har medisinske kontraindikasjoner mot slike behandlinger (3). Indikasjonsutvidelsen gjelder behandling av moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt hos voksne pasienter som har respondert utilstrekkelig på, har mistet responsen eller er intolerant overfor enten konvensjonell behandling eller et biologisk legemiddel, eller har kontraindikasjoner mot slik behandling (1). Ustekinumab (Stelara) administreres som intravenøs infusjon (induksjonsfasen) eller subkutan injeksjon (vedlikeholdsfasen) (3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Ulcerøs kolitt er en inflammatorisk tarmsykdom som rammer tykk- og endetarm med varierende utbredelse. Hos ca. 1/3 av pasientene er sykdommen utbredt i hele tykktarmen. Forløpet kan være kontinuerlig eller svingende, og med varierende alvorlighetsgrad. Sykdommen forårsaker blant annet sårdannelse i tarmen med blødninger, samt produksjon av slim og puss. Dette bidrar til symptomer som blodig og slimet diaré, magesmerter, hyppig avføring og nedsatt almenntilstand. 10-20 % av pasientene har samtidig symptomer fra andre organer som ledd, lever, øyne og hud. Ulcerøs kolitt gir økt risiko for tykktarmskreft. Debutalder, sykdomsutbredelse og aktivitet påvirker prognosen. Det er ikke avklart hva som forårsaker tilstanden, men ulcerøs kolitt er sannsynligvis en autoimmun tilstand. Årsaken til kan også være delvis genetisk.

Ulcerøs kolitt kan ha stor innvirkning på livet til den som rammes (betydelig redusert livskvalitet), og behandling av tilstanden er derfor viktig. Sykdommen påvises oftest blant personer i alderen 15-40 år, men både barn og eldre kan utvikle sykdommen. Sykdommen angriper menn og kvinner like hyppig. Prevalensen er ca. 2-3 per 1.000 personer og insidensen er ca. 14 per 100.000 per år. Det anslås at ca. 12.000 individer har denne sykdommen i Norge (4,5,6).

Dagens behandling

Legemiddelbehandlingen avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad og har som hensikt å gi symptomlindring og kontroll av betennelsen. Vedlikeholdsbehandling gis for å opprettholde sykdomskontroll og forebygge tilbakefall. De fleste trenger langtidsbehandling med legemidler for å kontrollere sykdommen og noen vil trenge kirurgisk behandling (reseksjon av deler av eller hele tykktarmen) (4).

Ved milde former for ulcerøs kolitt benyttes 5-aminosalisylsyre (5-ASA) (mesalazin, olsalazin, balsalazid, sulfasalazin), ev. med tillegg av lokalt virkende kortikosteroid (budesonid). Ved uttalte symptomer kan kortvarige kurer med peroral

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

glukokortikoidbehandling (prednisolon) være indisert. Intravenøs glukokortikoidbehandling er også brukt ved alvorlige tilfeller. Ved manglende respons på glukokortikoidbehandling eller glukokortikoidavhengig sykdom (oppbluss under nedtrapping eller umiddelbart etter seponering) vurderes oppstart av behandling med en TNF-alfa-hemmer (adalimumab, golimumab, infliximab) og/eller azatioprin. For å forebygge immunreaksjoner anbefales kombinasjonsbehandling med azatioprin eller metotreksat ved oppstart (> 6 måneder). Vedolizumab er et behandlingsalternativ ved utilstrekkelig effekt (primær non-respons), tap av effekt eller intoleranse overfor TNF-alfa-hemmere. Ciklosporin har vært brukt og er et alternativ ved alvorlig kolitt, men det er knyttet mye bivirkninger til behandlingen, og residivrisiko er høy ved seponering (7).

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) inngår prisavtaler og gir anbefalinger for valg av biologiske legemidler til behandling av bl.a. ulcerøs kolitt (LIS-1906 TNF BIO) (se www.sykehusinnkjop.no).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon (behandling av moderat til alvorlig aktiv Crohns sykdom [se Nye metoder [ID2016_064](#)]).
- Vi har også identifisert norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoff (se Nye metoder [ID2014_037](#): Vedolizumab (Entyvio) - behandling av alvorlig aktiv ulcerøs kolitt og Chrons sykdom, og [ID2018_029](#): Tofacitinib (Xeljanz) – behandling av ulcerøs kolitt).
- Det foreligger minst en relevant norsk systematisk oversikt (8).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Det foreligger internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (9,10).
- Det er registrert pågående relevante internasjonale metodevurderinger (11,12).

Metodevarsler

- Det foreligger internasjonale metodevarsler om metoden (2,13).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (menn og kvinner) ≥18 år med moderat til alvorlig aktiv ulcerøs kolitt (Mayo score 6-12; endoskopi subscore ≥2), som tidligere har respondert utilstrekkelig på eller er intolerante overfor behandling med enten kortikosteroider, azatioprin eller 6-merkaptopurin, anti-TNFα-behandling eller vedolizumab (N=972)	Del 1 (Induksjonsstudien): Ustekinumab - 6 mg/kg - 130 mg Begge gitt som enkelt dose via intravenøs infusjon. Del 2 (Vedlikeholdsstudien): Ustekinumab - 90 mg hver 8. uke - 90 mg hver 12. uke Gitt subkutant.	Del 1: Placebo. Gitt som enkelt dose via intravenøs infusjon. Del 2: Placebo Gitt subkutant.	Del 1: Andel pasienter med klinisk remisjon (Mayo score ≤2) ved uke 8. Del 2: Andel pasienter med klinisk remisjon (Mayo score ≤2) ved uke 44 blant pasientene med klinisk respons til intravenøs ustekinumab-behandling i induksjonsfasen.	NCT02407236 EudraCTnr 2014-005606-38 Fase III (UNIFI)	Forventet avsluttet november 2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske 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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒ Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

Hovedkilder for metodevarselet er:

- 1) Stelara - ustekinumab - EMEA/H/C/000958/II/0071. EMA (07.02.2019) Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-28-31-january-2019_en.pdf
- 2) Ustekinumab. (08. januar 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/ustekinumab/>
- 3) Preparatomtale (SPC): ustekinumab (Stelara), Statens legemiddelverk. Tilgjengelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_no.pdf
- 4) Ulcerøs kolitt. Norsk elektronisk legehåndbok. (Oppdatert 05.02.2019). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/magetarm/tilstander-og-sykdommer/tykktarm/ulceros-kolitt/>
- 5) Ulcerøs kolitt. Norsk helseinformatikk. (Oppdatert 05.02.2019). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/magetarm/inflamatorisk-tarmsykdom/ulceros-kolitt/>
- 6) Ulcerøs kolitt; Helsebiblioteket.no. (Publisert 12.09.2017). Tilgjengelig fra: <https://www.helsebiblioteket.no/pasientinformasjon/alle-brosjyrer/ulceros-kolitt>
- 7) Ulcerøs kolitt (T12.6.1). Norsk legemiddelhandbok. (Oppdatert 06.03.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T12.6.1>
- 8) Ringerike T, et al. (2008). TNF α -hemmere ved inflammatorisk tarmsykdom. (Rapport fra Kunnskapssenteret nr 32-2008). Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten. Tilgjengelig fra: <https://www.fhi.no/publ/eldre/tnf-hemmere-ved-inflammatorisk-tarmsykdom/>
- 9) Cohen LB, et al. (2014). Biologic therapies in inflammatory bowel disease. Transl Res. 163(6), 533-556. Tilgjengelig fra: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931524414000036>
- 10) Thaler KJ, et al. (2012). Drug Class Review: Targeted Immune Modulators: Final Update 3 Report. Portland (OR): Oregon Health & Science University. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK110098/>
- 11) Ustekinumab for treating moderately to severely active ulcerative colitis (ID1511). (27. november 2018). (Proposed [GID-TA10434])). London: National Institute for Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10434/documents>
- 12) Ustekinumab for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC) who have had an inadequate response with, lost response to, or were intolerant to either conventional therapy, a biologic, or have medical contraindications to such therapies. [EUnetHTA PTJA07 – Author: TLV]. Tilgjengelig fra: <https://www.eunetha.eu/rapid-reas/>
- 13) Ustekinumab for Moderately to Severely Active Ulcerative Colitis. (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/ustekinumab-for-moderately-to-severely-active-ulcerative-colitis/>

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_037

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.8.2009. NEI ☐

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

Ny indikasjon endrer ikke finansieringsansvar, men hurtig metodevurdering ønskelig

Saksnummer 61-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_038 Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose hos voksne med kardiomyopati

Kort om metoden fra metodevarsel:

- **NB: Metodevarselet hadde ved utsendelse feil indikasjon (Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polynevropati hos voksne med kardiomyopati) men ble rettet av Statens legemiddelverk 03.04.2019**
- Metoden gjelder en indikasjonsutvidelse. Har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering av EMA og FDA.
- Orphan drug
- Et lite molekyl som stabiliserer og hindrer misfolding av proteinet transtyretin (TTR), et protein som inngår i amyloide fibriller. Metoden hemmer dermed dannelse av TTR amyloide fibriller og vil kunne forsinke sykdomsforløpet hos pasienter med TTR-relaterte sykdommer.
- Prevalensen av transtyretin amyloidose hos voksne med kardiomyopati i Norge er ikke kjent.
- Administreres peroralt som kapsler.
- Pågår en norsk metodevurdering på virkestoffet med lik indikasjon, men for en bredere populasjon. ID2018_062_Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyretin amyloidose polynevropati.
- Foreligger en relevant fase III studie som ble avsluttet i februar 2018.
- Statens legemiddelverk forslår forenklet vurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Meget interessant sak. Vi hematologer har god peiling på AL-amyloidose (dvs assosiert med MGUS/ Myelomatose). Denne arvelige kardielle amyloidosen har vi lite greie på. Det skulle også gjelde kardiologer, for ikke å snakke om nevrologer. Når det nå kommer 3 ulike midler (sic!) for slik amyloidose må man bestemme seg for hvem som skal forskrive medisin og følge opp pasienter. Tror det vil ende med at hematologer har slike pasienter i samarbeide med kardiologene. Bør ha hurtig metodevurdering. Og diskusjon i fagmiljøene. Kunne også være en jobb for onko-kardiologer, en liten gruppe spesialister på hjertesykdommer ved kreft og kreftbehandling.

NYE METODER

Saken er svært interessant. Metodevurdering bør gjennomføres snarest mulig. Da dette er en ny indikasjon, som ikke omhandles av tidligere igangsatt metodevurdering (ID2018_062). Med omformulert metodevarsel synes dette klart å være en kardiologisk behandlingsmetode. En hurtig metodevurdering vil være relevant, og komparator må være dagens behandling for denne pasientgruppen. En kostnad/nytte-analyse vil være viktig, da dette har potensiale til å bli en svært dyr behandling.

Samlet vurdering / prioritering:

Forenklet vurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ser behov for en hurtig metodevurdering

Finansieringsdivisjonen:

Ingen endring av finansieringsansvar, denne pasientpopulasjonen bør også metodevurderes

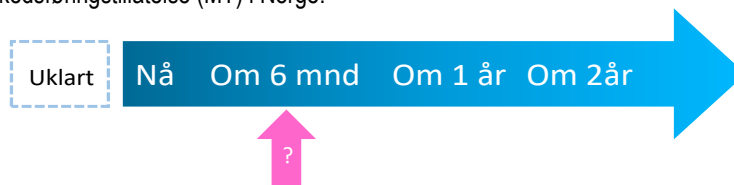


Tafamidis (Vyndaqel) til behandling av transtyrelin amyloidose hos voksne med kardiomyopati

Type metode: Legemiddel
Område: Nevrologi
Virkestoffnavn: Tafamidis
Handelsnavn: Vyndaqel
ATC-kode: N07XX08
MT søker/innehaver: Pfizer (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) for amyloidose (1,2).

Beskrivelse av den nye metoden

Tafamidis er et lite molekyl som stabiliserer og hindrer misfolding av proteinet transtyrelin (TTR), et protein som inngår i amyloide fibriller. Metoden hemmer dermed dannelsen av TTR amyloide fibriller og vil kunne forsinke sykdomsforløpet hos pasienter med TTR-relaterte sykdommer. Fra tidligere er tafamidis godkjent til behandling av transtyrelin amyloidose hos voksne pasienter med stadium 1 symptomatisk polyneuropati for å forsinke perifer nevrologisk forverring.

Den nye metoden gjelder transtyrelin amyloidose hos voksne med kardiomyopati. Tafamadis administreres peroralt som kapsler (1,3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Amyloidose er en gruppe sykdommer som kjennetegnes ved avleiring av polypeptidmateriale, kalt amyloid, i organer og vev. Dannelsen og avleiringen av amyloid forårsaker sviktende organfunksjon ved å fortrenge normale vevskomponenter og vevsfunksjoner. Avleiringen kan være reversibel, men gir ofte irreversibel organskade. Hjerteraffeksjon forekommer ved enkelte mutasjoner ved amyloidose.

Amyloidose klassifiseres ut fra det proteinet som danner amyloide fibriller. Transtyrelin amyloidose skyldes amyloid dannet fra transtyrelin (TTR), et protein som binder retinolbindende protein og tyroksin. TTR amyloidose kan forekomme både i ervervet og arvelig form. Arvelig TTR amyloidose kalles ofte familiær amyloid polyneuropati (FAP), affiserer særlig perifere nerver og manifesteres typisk ved progressiv, alvorlig nevropati. Dessuten affiseres autonome nerver med mage/tarm- og blæredysfunksjon, blodtryksregulering og impotens.

Prevalensen av transtyrelin amyloidose hos voksne med kardiomyopati i Norge er ikke kjent. (4).

Dagens behandling

Arvelig TTR amyloidose er en dødelig sykdom, og for den vanligste mutasjonen i TTR (V30M) er gjennomsnittlig overlevelse uten levertransplantasjon 9 til 13 år fra symptomdebut. Førstelinjebehandling for arvelig TTR amyloidose er levertransplantasjon. Tafamadis er det eneste legemidlet godkjent til behandling av polyneuropatier ved arvelig TTR amyloidose. Behandlingsprinsippene for hjertesvikt ved amyloidose ligner de man bruker ved hypertrofisk kardiomyopati (3,4).

Status for dokumentasjon

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

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en pågående norsk metodevurdering om virkestoffet med lik indikasjon, men for en bredere populasjon (se Nye metoder [ID2018_062](#)).

Vi har identifisert flere pågående norske metodevurderinger om indikasjonen, men med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018_033](#), [ID2018_065](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det pågår minst et relevant internasjonalt prosjekt (5).

Metodevarsler

Det foreligger et norsk metodevarsel med lik indikasjon, men for en bredere populasjonsgruppe (se Nye metoder [ID2018_062](#)).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne (18-90 år) med bekreftet amyloidose og kardiomyopati (N=441)	Lavdose: Tafamidis 20 mg myke kapsler en gang daglig i 30 dager Høydose: Tafamidis 80 mg myke kapsler en gang daglig i 30 dager	Placebo i myke kapsler en gang daglig i 30 dager	Mortalitet uansett årsak og frekvens av kardiovaskulær- relatert sykehusinnleggel se	ATTR-ACT NCT01994889 Fase 3	Avsluttet februar 2018

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. SPS. Hentet 25.02.2019 fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/tafamidis/>
2. EMA. Hentet 25.02.2019 fra: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o1066.htm>
3. EMA. Hentet 25.02.2019 fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyndagel-epar-product-information_no.pdf
4. Veileder for diagnostikk og behandling av amyloidose (oppdatert august 2016). Den norske Legeforening. Hentet 25.02.2019 fra: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/nyrer-og-urinveier/amyloidose-veileder-for-diagnostikk-og-behandling-av-amyloidose>
5. Tafamidis for treating transthyretin amyloid cardiomyopathy [ID1531]. (30. januar 2019). (Proposed [GID-TA10451]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 18. februar 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10451/documents>

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 02.04.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_038

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.8.2018 NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar, denne pasientpopulasjonen bør også metodevurderes.

Saksnummer 62-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_039 Quizartinib til andrelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden gjelder et nytt virkestoff. Har ikke MT i Norge, EU eller USA, men er under vurdering av EMA og FDA.
- Orphan drug
- Quizartinib hemmer enzymer av typen klasse III reseptor tyrosinkinaser, deriblant FLT3, og bremser den ukontrollerte fremveksten av kreftceller.
- Legemiddelet forventes brukt i andrelinjebehandling av AML-pasienter med spesifikke mutasjoner i FLT3, kalt FLT3-ITD, hvor sykdommen har kommet tilbake etter standard kjemoterapibehandling (relapsert sykdom) eller i tilfeller som ikke svarer på standard behandling (refraktær sykdom).
- Administreres peroralt som tabletter en gang daglig
- Foreligger nasjonale faglige retningslinjer for behandling av AML, oppdatert i 2019.
- Identifisert en pågående internasjonal vurdering av metoden.
- Pågår en relevant fase III studie som forventes avsluttet i juli 2019.
- Statens legemiddelverk forslår å avvente bestilling.

Innspill fra leverandør:

- AML er den mest utbredte blant akutte leukemier, og har lavest overlevelseshastighet, spesielt for pasienter med residiv eller refraktær sykdom. Det er per i dag ingen godkjente målrettede behandlinger for AML i Norge.
- Stort behov for nye behandlinger og følgelig nødvendigheten av hurtig metodevurdering av quizartinib for andrelinjebehandling av AML i Norge
- Leverandør ønsker å bidra med dokumentasjonspakke

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

NYE METODER

Samlet vurdering / prioritering:

Forenklet vurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 01.04.2019.
Nytt virkestoff som bør metodevurderes.

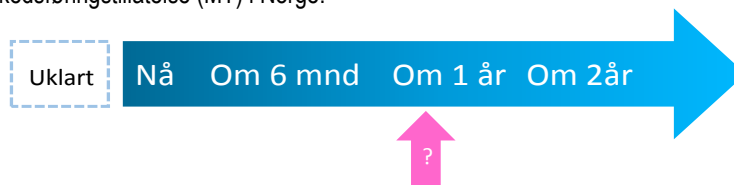


Quizartinib til andrelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML)

Type metode: Legemiddel
Område: Blod; Kreft
Virkestoffnavn: Quizartinib
Handelsnavn:
ATC-kode: L01XE (proteinkinasehemmere)
MT søker/innehaver: Daiichi Sankyo (1)
Finansieringsansvar: Sykehus

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Ved akutt myelogen leukemi (AML) er de normale mekanismene for celledeling og celledøds endret. Mutasjoner i genene som koder for et protein kalt FLT3-relatert tyrosinkinase 3 (FLT3) medvirker til ukontrollert celledøds, og er et av de vanligste genetiske avvikene som sees ved AML. Quizartinib hemmer enzymer av typen klasse III reseptor tyrosinkinasen, deriblant FLT3, og bremser den ukontrollerte fremveksten av kreftceller (2). Quizartinib forventes brukt i andrelinjebehandling av AML-pasienter med spesifikke mutasjoner i FLT3, kalt FLT3-ITD, hvor sykdommen har kommet tilbake etter standard kjemoterapibehandling (relapsert sykdom) eller i tilfeller som ikke svarer på standard behandling (refraktær sykdom) (3).

Quizartinib er formulert som tabletter og administreres peroralt en gang daglig.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

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

AML er en svært heterogen sykdom, der den karakteristiske overproduksjonen av umodne blodceller kan tilskrives ulike genetiske avvik som endrer de normale mekanismene for celledøds og celledeling. Hvilke genetiske avvik som er tilstede er predikerende for prognose og til dels styrende for valg av behandling. Intern tandemduplikasjon (ITD) i FLT3-genet er ofte assosiert med dårligere prognose (5). Det diagnostiseres om lag 150 nye tilfeller av AML i Norge årlig, og median alder ved diagnosetidspunkt er i underkant av 70 år (5). 20-25% av pasientene er positive for FLT3-ITD (6), altså om lag 30-40 nye pasienter hvert år i Norge. Det er usikkert hvor mange av disse som vil være aktuelle for andrelinjebehandling med quizartinib, men pasientantallet vil være lavt.

Dagens behandling

Det foreligger nasjonale retningslinjer for behandling av AML, oppdatert i 2019 (5). Behandlingen består i hovedsak av: 1) induksjonsbehandling med kombinasjoner av kjemoterapi, hvor målet er å oppnå tilbakegang av sykdommen, 2)

konsoliderende behandling, med mål om å eliminere gjenværende sykdom og redusere antall kreftceller til et så lavt nivå at lengre tids sykdomsfri overlevelse kan være mulig, og 3) behandling ved tilbakefall eller refraktær sykdom.

Ved tilbakefall eller refraktær sykdom (svarer ikke på standard behandling), kan ulike kjemoterapiregimer beskrevet i retningslinjene forsøkes, valgt utfra alder, komorbiditet og sykdomsforløp. For denne gruppen av pasienter vil som regel allogen stamcelletransplantasjon være eneste mulighet for kurasjon, og målet med øvrig behandling er gjerne å oppnå tilbakegang av sykdommen for å kunne bli aktuell for transplantasjon (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere bestilte/ pågående norske metodevurderinger av andre virkestoffer for behandling av AML (se Nye metoder [ID2016_074](#), [ID2017_025](#), [ID2017_087](#), [ID2018_063](#) og [ID2019_003](#)). Følgende kan antas å være mest relevant for denne metoden: [ID2016_074](#) Vosaroxin (Qinpreso) for kombinasjonsbehandling av residiv og refraktær AML og [ID2017_025](#) Midostaurin (Rydapt) til behandling av FLT3-mutert AML, men med annen plassering i behandlingsalgoritmen enn quizartinib.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Vi har identifisert en pågående internasjonal vurdering av metoden (7)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel av virkestoffet (3,8)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne ≥ 18 år med FLT3-ITD-positiv refraktær eller relapsert AML (primær eller sekundært til MDS) (N=367)	Quizartinib	Konvensjonell kjemoterapi-behandling (lavdose cytarabin, MEC eller FLAG-IDA)	Totaloverlevelse Sekundært: Hendelsesfri overlevelse	QuANTUM-R NCT02039726 Fase 3	Pågående Forventet avsluttet juli 2019

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

**Standard regime for induksjonsbehandling; daunorubicin/ idarubicin i 3 dager kombinert med cytarabin i 7 dager

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☐	Kommentar SLV: Foreslår å avvente bestilling
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Quizartinib: Specialist Pharmacy Service, NHS (oppdatert 06.januar 2019). Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/quizartinib/>
2. Quizartinib, PubChem. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quizartinib#section=Top>
3. *Quizartinib - acute myeloid leukaemia: relapsed or refractory; FLT3-internal tandem duplication (ITD) positive – second line.* (2016). Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre
4. Akutt myelogen leukemi, Norsk Elektronisk Legehåndbok (oppdatert 28.desember 2017). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/leukemier/akutt-myelogen-leukemi/>
5. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer, Helsedirektoratet (IS-2806) (hentet 22.februar 2019). Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-maligne-blodsykdommer>
6. Kindler T et al., FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years, *Blood*, 2010;116(24):5089-102.
7. *Quizartinib for treating relapsed or refractory acute myeloid leukaemia [ID1325]*. (09. november 2018). (In development [GID-TA10363]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10363/documents>
8. *Orientering om nyt legemiddel: Quizartinib.* (20. desember 2018). (Horizon Scanning). København: Amgros.

Dato for første publisering	25.03.2019
Siste oppdatering	25.03.2019

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det:	Legemiddel
Metodens ID nummer*:	LM nr 027202019
Metodens tittel:	Quizartinib til andrelinjebehandling av akutt myelogen leukemi (AML)

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Daiichi Sankyo Oncology Nordics
Organisasjonsnummer:	Org.Nr. 920 777 457
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Ingen
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Katja Lundberg Rand Head of market access and HEOR Katja.lundberg-rand@daiichi-sankyo.eu

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Nei
I så fall:
Tidspunkt for Markedsføringstillatelse:
Godkjent indikasjon:

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Nei
Hvis legemidlet er i bruk:
Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:
Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer? NEI
I så fall beskriv:

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?
--

I så fall hvilke(n):

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

AML er den mest utbredte blant akutte leukemier, og har lavest overlevelsrate, spesielt for pasienter med residiv eller refraktær sykdom. Det er per i dag ingen godkjente målrettede behandlinger for AML i Norge.

Bestillerforum besluttet i 2017 at en hurtig metodevurdering vil bli utført hos Statens legemiddelverk for behandling av AML med Rydapt, men ingen resultater er forelagt og ingen behandling er tilgjengelig for disse pasientene. Samlet viser dette et stort behov for nye behandlinger og følgelig på nødvendigheten av hurtig metodevurdering av quizartinib for andrelinjebehandling av AML i Norge.

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

I så fall beskriv kortfattet:

Anbefalingen

Øvrige kommentarer

Metodevarselet spesifiserer Vosaroxin (Qinpresso) for kombinasjonsbehandling av residiv og refraktær AML som et relevant alternativ, men ifølge vår informasjon har dette blitt trukket fra EMA og er ikke tilgjengelig på den europeiske markedet.

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

Ja

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

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

Beskriv kortfattet:

Daichii SankyoOncology Nordics vil være innehaver av markedsføringstillatelsen i Norge.

Sted, dato: København 5 april 2019

Firmanavn: Daiichi Sankyo Oncology Nordics

Katja Lundberg Rand, Head of Market Access

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_039

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Nytt virkestoff som bør metodevurderes

Saksnummer 63-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_040 Siponimod til behandling av sekundær progressiv multippel sklerose (SPMS)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff. Har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering av EMA. Tilkjent MT i USA.
- En selektiv agonist av sfingosin-1 fosfat-reseptor 1 og 5 som fins på celleoverflaten til lymfocytter. Dette fører til at lymfocytene forhindres fra å forlate lymfeknuten. Dette gir reduserte nivåer av sirkulerende lymfocytter i sentralnervesystemet, som kan begrense betennelsen som ses i sentralnervesystemet til pasienter med MS.
- Foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av MS – oppdatert i mai 2017.
- Administreres peroralt som tabletter.
- Foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt.
- Registrert minst en pågående internasjonal metodevurdering.
- En relevant fase III studie hvor resultater foreligger.
- Statens legemiddelverk forslår kostnad-nytteanalyse.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Metodevurdering ønsket fra et klinisk ståsted

Samlet vurdering / prioritering:

Kan prioriteres for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Forslaget bør ses nærmere på.

SLV foreslår hurtig metodevurdering, med kostnad/nytte-analyse. Dette støttes.

Samlet vurdering / prioritering:

Hurtig metodevurdering støttes

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av MS. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 01.04.2019. Nytt virkestoff. Bør metodevurderes.

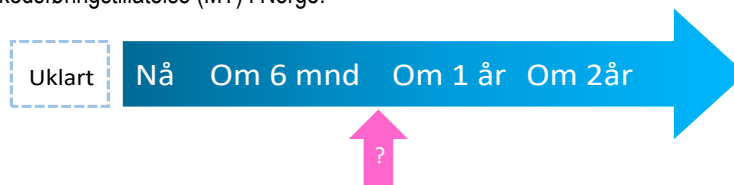


Siponimod til behandling av sekundær progressiv multipl sklerose (SPMS)

Type metode: Legemiddel
Område: Nevrologi
Virkestoffnavn: Siponimod
Handelsnavn:
ATC-kode: L04AA
MT søker/innehaver: Novartis (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Siponimod er en selektiv agonist av sfingosin-1 fosfat-reseptor 1 og 5 som fins på celleoverflaten til lymfocytter. Dette fører til at lymfocytene forhindres fra å forlate lymfeknuten. Dette gir reduserte nivåer av sirkulerende lymfocytter i sentralnervesystemet, som kan begrense betennelsen som ses i sentralnervesystemet til pasienter med multipl sklerose (MS). Det antas at siponimod vil bli brukt til behandling av pasienter med sekundær progressiv multipl sklerose. Siponimod er formulert som tabletter og administreres peroralt (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

MS er en kronisk betennelsessykdom i sentralnervesystemet som medfører at isolasjonslaget rundt nervetråder i hjernen og ryggmargen ødelegges. Dette kan forstyrre funksjonen i hjernen på ulike måter, med stor variasjon fra pasient til pasient. Overordnet skiller man mellom to ulike typer ms: attackvis MS og primær progressiv MS (PPMS). Attackvis MS utgjør omtrent 85 % av alle tilfeller av sykdommen, og karakteriseres av at pasienten opplever kraftige anfall med mye symptomer i noen dager, etterfulgt av perioder med få eller ingen symptomer. Etter 10–15 år vil attackvis MS vanligvis gå over i en mer alvorlig form, hvor pasienten utvikler et gradvis tap av funksjon og stigende invaliditet, kalt sekundær progressiv MS (SPMS). I tidlig fase av SPMS kan pasienten fortsatt oppleve attack, som så forsvinner helt i senere fase av sykdommen. Det estimeres at rett over 10 000 personer lever med MS i Norge i dag. Legemiddelverket har ikke identifisert hvor mange av disse pasientene som lider av SPMS (3).

Dagens behandling

Det foreligger en nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipl sklerose, oppdatert i mai 2017. I henhold til retningslinjene er det bare pasienter med aktiv MS, definert som nylig klinisk attack eller påvisning av nye lesjoner ved MR, som bør tilbys behandling med sykdomsmodulerende legemidler. Ved SPMS med fortsatte attack er det aktuelt å tilby sykdomsmodulerende legemiddelbehandling. Aktuelle legemidler vil da avhenge av sykdomsaktiviteten hos pasienten (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Det foreligger flere fullførte og pågående norske metodevurderinger av legemidler til behandling av MS, men ingen av disse omhandler SPMS spesifikt. (se Nye metoder [ID2014_007](#), [ID2014_022](#), [ID2015_045](#), [ID2013_003](#), [ID2018_089](#), [ID2014_025](#), [ID2014_012](#), [ID2017_006](#), [ID2019_018](#), [ID2018_004](#), [ID2014_032](#), [ID2014_024](#), [ID2015_059](#), [ID2016_100](#), [ID2019_032](#), [ID2014_023](#), [ID2013_001](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

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

Det er registrert minst én pågående internasjonal metodevurdering (6).

Metodevarsler

Det foreligger flere relevante internasjonale metodevarsler (7), (8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med en historie med attackvis MS som har progrediert til SPMS (n=1652).	Siponimod administrert daglig i inntil 3 år, eller til et forhåndsspesifisert antall tilfeller av bekreftet økt funksjonssvikt.	Placebo.	Tid til 3 måneders bekreftet funksjonssvikt.	EXPAND NCT01665144 Fase III	Primæranalyse fullført april 2016, resultater foreligger .

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme, første behandlingsalternativ spesifikt mot SPMS
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytteanalyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- (1) *Siponimod*, Specialty Pharmacy Service, NHS [oppdatert 24. desember 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/siponimod/>
- (2) *Proposed Health Technology Appraisal – Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis*, National Institute for Health and Care Excellence [oppdatert November 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10436/documents/draft-scope-pre-referral>
- (3) *Multipel sklerose (MS), en oversikt*. Norsk Helseinformatikk [oppdatert 06. november 2018]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/hjemenervesystem/multipel-sklerose/multipel-sklerose-oversikt/?page=1>
- (4) *Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multipel sklerose*, Helsedirektoratet [oppdatert 30. mai 2017]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/multipel-sklerose#k=sekund%C3%A6r>
- (5) Safavi M, et al. (2015). A Systematic Review of Drugs in Late-Stage Development for the Treatment of Multiple Sclerosis: A Focus on Oral Synthetic Drugs. *Inflamm Allergy Drug Targets*. 13(6), 351-366.
- (6) *Siponimod for treating secondary progressive multiple sclerosis [ID1304]*. (27. november 2018). (Proposed [GID-TA10436]). London: National Institute of Health and Care Excellence. Hentet 11. februar 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10436/documents>
- (7) *Siponimod for secondary progressive multiple sclerosis*. (2016). Birmingham, UK: Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/siponimod-for-secondary-progressive-multiple-sclerosis/>
- (8) *Orientering om nyt lægemiddel: Siponimod*. (17. januar 2019). (Horizon Scanning). København: Amgros. Tilgjengelig fra: http://www.amgros.dk/media/46407/siponimod_multiple-sklerose_nyt-lm.pdf

Dato for første publisering 02.04.2019
Siste oppdatering 02.04.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_040

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonal faglig retningslinje for diagnostikk, attack- og sykdomsmodulerende behandling av multippel sklerose

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Børge Myrlund Larsen
E-post: børge.larsen@helsedir.no
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, bør metodevurderes

Saksnummer 64-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_041 Fostamatinib til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Metoden omfatter et nytt virkestoff. Har ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering av EMA. Tilkjent MT i USA i april 2018.
- Fostamatinib er en hemmer av enzymet spleen tyrosin kinase. Ved å hemme dette enzymet reduseres antistoffmediert destruksjon av blodplater.
- Administreres peroralt som tabletter.
- Foreligger minst en relevant internasjonal systematisk oversikt.
- Registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering.
- To relevante fase III studier hvor begge er fullført.
- Statens legemiddelverk forslår å avvente bestilling av metodevurdering.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø:

Forslaget er interessant, men bestilling av metodevurdering er prematurl. Det bør i hvert fall avvente til publisering av fase III-studien. Studiedata tyder på dårlig ratio når det gjelder klinisk effekt mot sikkerhet.

Det er flere pågående metodevurderinger av legemidler til behandling av ulike former for trombocytopeni. Kan en full metodevurdering gjøre dette arbeidet mer samkjørt, selv om det dreier seg om ulike virkningsmekanismer? Ev kan fostamatinib med en hurtig metodevurdering vurderes mot anerkjent resultat av disse tidligere metodevurderingene når fase III-studiene er publisert?

Samlet vurdering / prioritering:

Avvente hurtig metodevurdering til resultatene fra fase III studien er publisert.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet:

Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen:

Finansieringsansvar plassert hos RHFene siden 01.04.2019. Nytt virkestoff. Bør metodevurderes.

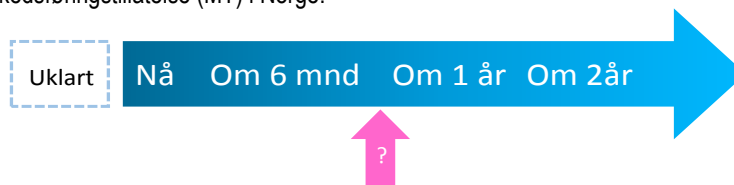


Fostamatinib til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni

Type metode: Legemiddel
Område: Blod
Virkestoffnavn: Fostamatinib
Handelsnavn:
ATC-kode: Ikke angitt
MT søker/innehaver: Rigel Pharmaceuticals (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk innvilget MT i USA i april 2018 (1).

Beskrivelse av den nye metoden

Fostamatinib er en hemmer av enzymet spleen tyrosin kinase. Ved å hemme dette enzymet reduseres antistoffmediert destruksjon av blodplater. Det antas at fostamatinib vil bli brukt til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni. Fostamatinib er formulert som tabletter, og administreres peroralt.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Immunologisk trombocytopeni er en autoimmun sykdom, og er den vanligste årsaken på for lavt antall blodplater (trombocytter). Blodplatene har som viktigste oppgave å sørge for at blodet kan koagulere, og ved lave nivåer av disse vil pasienten vanligvis oppleve små blødninger i huden som minner om blåmerker. I alvorlige tilfeller oppstår indre blødninger som kan bli livstruende. Hos barn er tilstanden ofte kortvarig og forbigående, men hos voksne ser man oftere et kronisk forløp, definert som at tilstanden har vedvart i mer enn 12 måneder. Det er anslått at det forekommer 1–4 nye tilfeller av immunologisk trombocytopeni per 100 000 voksne per år (3), (4).

Dagens behandling

Formålet med behandlingen er å øke nivået av trombocytter for å stoppe eller forebygge blødninger. Førstevalget blant de tilgjengelige behandlingene er glukokortikoider, som gir effekt hos ca. 75 % av pasientene. Hos pasienter med alvorlig grad av trombocytopeni kan det være aktuelt med intravenøs behandling med immunglobuliner. Andrevalget er oftest kirurgisk fjerning av milten. Aktuelle behandlingsalternativer dersom første- eller andrevalget ikke er aktuelt eller gir ønsket effekt inkluderer romiplostim, eltrombopag, rituksimab eller immunsuppressiv behandling med kjemoterapi (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere pågående norske metodevurderinger av legemidler til behandling av ulike former for trombocytopeni med andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018_131](#), [ID2018_076](#) og [ID2018_037](#)).

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst én relevant internasjonal systematisk oversikt (6).

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

Metodevarsler

Det foreligger minst ett relevant internasjonalt metodevarsel (8).

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni (n=76).	Fosamatinib 100–150 mg administrert to ganger daglig i 24 uker.	Placebo.	Antall pasienter med stabilt platetall over 50 000/μL ved minst 4 av de 6 planlagte visittene mellom uke 14 og 24.	NCT02076399 Fase III	Fullført april 2016.
Voksne pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni (n=74).	Fosamatinib 100–150 mg administrert to ganger daglig i 24 uker.	Placebo.	Antall pasienter med stabilt platetall over 50 000/μL ved minst 4 av de 6 planlagte visittene mellom uke 14 og 24.	NCT02076412 Fase III	Fullført august 2016.

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☐	Kommentar SLV: Foreslår å avvente bestilling
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- (1) *Fostamatinib disodium*, Specialty Pharmacy Service [oppdatert 24. desember 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/fostamatinib-disodium/>
- (2) *Fostamatinib for treating chronic immune thrombocytopenic purpura*, National Institute for Health and Care Excellence [oppdatert september 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10387/documents/draft-scope-pre-referral>
- (3) *Primær immun trombocytopeni (ITP)*, Norsk Helseinformatikk [oppdatert 18. april 2017]. Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/blodningssykdommer/primar-immun-trombocytopeni/>
- (4) Ghanima W, et al. *Immunologisk trombocytopeni – patofysiologi og behandling*. Tidsskr Nor Legeforen 2010; 130: 2120
- (5) *T4.4.2.1 Immunologisk nedbrytning av blodplater*, Norsk legemiddelhandbok [oppdatert 02. februar 2018]. Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T4.4.2.1>
- (6) Yang R, et al. (2019). *Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis*. Hematology. 24(1), 290-299.
- (7) *Fostamatinib for treating chronic immune thrombocytopenic purpura [ID1087]*. (28. september 2018). (Proposed [GID-TA10387]). London: National Institute for Health and Care Excellence. Hentet 12. februar 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/proposed/gid-ta10387/documents>
- (8) *Fostamatinib for chronic immune thrombocytopenic purpura*. (2016). Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence Centre. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/fostamatinib-for-chronic-immune-thrombocytopenic-purpura/>

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_041

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

Ingen

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, bør metodevurderes

Saksnummer 65-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_042_Dolutegravir/lamivudine kombinasjonstabletter til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon (metodevarsel)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Ny formulering der to eksisterende virkestoffer er kombinert i en enkel tablett
- Har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men er under vurdering hos FDA og EMA
- Nytt behandlingsprinsipp og ny bivirkningsprofil: to antivirale midler i stedet for tre antivirale midler med tilsvarende effekt (non-inferior)
- Det er beregnet at det per 2017 er anslagsvis 4500-5000 personer som lever med hivinfeksjon i Norge.
- Dagens behandling: å bruke tre ulike antiretrovirale midler samtidig. Kombinasjonstabletter med tre medikamenter finnes.
- Tre relevante fase III studier er identifisert. To av de ferdigstilles mars 2020 og det siste i juli 2022.
- Egnet for en forenklet vurdering

Innspillskjema fra leverandør (GSK) (hele innspillet vedlagt):

- MT forventes juni 19.
- Kombinasjonen dolutegravir + lamivudin er omtalt som 1. linjebehandling i nye oppdaterte faglige retningslinjer.
- Det vil foreligge mer dokumentasjon på kombinasjonsbehandling til sommeren og det forventes at europeiske og etter hvert nasjonale faglige retningslinjer vil oppdateres som følge av dette.
- To av de omtalte studiene i metodevarslet (Gemini 1 og 2) er langtidsstudier som pågår, men resultater etter 48 uker er allerede omtalt (se innspillskjema) og ligger til grunn for godkjent bruk av løs kombinasjon dolutegravir og lamivudin.
- Det finnes flere kombinasjonsbehandlinger for hiv med tre eller flere virkestoff. Dolutegravir/lamivudin (Dovato) er eneste legemiddel med kun to virkestoff som har dokumentert effekt hos behandlingsnaive pasienter med hiv. Dette vil redusere medikamentbelastningen ved livslang hivbehandling.
- Ber Bestillerforum vurdere om Dovato kan gå rett i det foreslåtte løpet «konkurranseutsetting» pga kommende hiv-anbud.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Nord RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Sør-Øst RHF:

NYE METODER

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen faglige innspill.

Samlet vurdering/prioritering: Forenklet vurdering støttes.

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ingen nasjonale faglige retningslinjer påvirkes. Det er norsk forening for infeksjonsmedisin som utgir retningslinje.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret plassert hos RHF-ene siden 01.04.2019. Ny kombinasjon av to etablerte virkestoff – forenklet vurdering kan være tilstrekkelig.

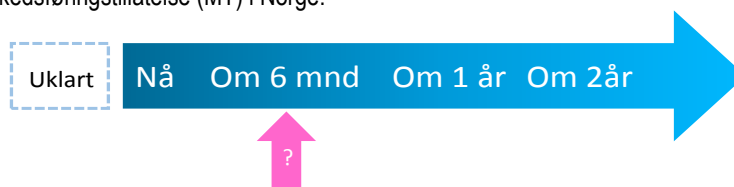


Dolutegravir/lamivudine kombinasjonstabletter til behandling av voksne med HIV-1 infeksjon

Type metode: Legemiddel;
Område: Infeksjon
Virkestoffnavn: dolutegravir / lamivudine
Handelsnavn:
ATC-kode: J05AR (Antivirale midler for behandling av HIV infeksjon, kombinasjoner).
MT søker/innehaver: ViiV Healthcare B.V (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden er en ny formulering der to eksisterende virkestoffer er kombinert i en enkel tablett. 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) (2).

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er utviklet som en kombinasjon av to kjente antiretrovirale midler til behandling av infeksjon med humant immunsvikt virus type 1 (HIV-1) hos voksne. Dolutegravir er et markedsført antiviralt middel som hemmer virusets integrase enzym som integrerer virusets arvestoff inne i vertcellens arvestoff slik at viruset kan bruke cellenes maskineri for å uttrykke sine proteiner og danne nye viruspartikler. Lamivudine derimot er en NRTI og hemmer virusets enzym revers transkriptase som brukes for å omdanne virusets arvestoff fra RNA til DNA som deretter integreres i vertcellens arvestoff (DNA) (Se dagens behandling). Behandlingen er formulert som en tablett.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

HIV-1-infeksjon er livslang. Dersom infeksjonen ikke får behandling, forårsaker HIV-1 immunsvikt ved å ødelegge CD4-celler. Ved ubehandlet HIV-1-infeksjon, ødelegges milliarder av CD4-celler daglig, mens milliarder av CD4-celler dannes for å erstatte disse. Gradvis vil denne kompensatoriske mekanismen svikte og antall CD4-celler vil falle og føre til immunsvikt. Kun ca 2 % av kroppens CD4-celler er i blodet, de fleste (ca. 80%) er i tarmens slimhinner (3). HIV-infeksjon er påvist i alle land i verden. UNAIDS anslår at det ved utgangen av 2017 var ca. 36,9 millioner mennesker som lever med hivinfeksjon, ca. 21,7 millioner av disse har tilgang til antiviral behandling (4). Totalt er det per slutten av 2017 diagnostisert 6277 hiv-positive i Norge (4260 menn og 2017 kvinner). Det er beregnet at det per 2017 er anslagsvis 4500-5000 personer som lever med hivinfeksjon i Norge (3). Bruk av anti-HIV midler enkeltvis (monoterapi) er forbundet med økt mulighet å utvikle resistens. Å bruke flere antivirale midler samtidig reduserer muligheten for å utvikle resistens.

Dagens behandling

Det finnes foreløpig ingen helbredende behandling mot HIV-1 som kan utrydde viruset og gjenopprette et helt normalt immunforsvar. Tilgjengelig behandling retter seg mot virusets evne til å reproducere seg i kroppen, og dermed mot dets evne til å fremkalle sykdom (3). Det anbefales at alle starter HIV behandling uavhengig av CD4-tall, dels av hensyn til pasientens egen helse, dels for å hindre videre smitteoverføring. Per 2018 er 31 ulike antivirale medikamenter tilgjengelig i behandlingen av HIV-infeksjon. Ved oppstart av behandling velges medikamenter fra fire ulike klasser: Nukleosidanaloger (NRTI); Proteasehemmere (PI); Integrasehemmere (INSTI); Non-nukleosid revers transkriptase inhibitorer (NNRTI). Dagens behandling består av å samtidig bruke tre ulike medikamenter (antiretroviral terapi, ART). Det finnes også kombinasjonstabletter med tre medikamenter.

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff/andre virkestoffer (se Nye metoder [ID2018_012](#)) – denne metodevurderingen analyserer éntabletsregime som kombinerer fire ulike antiretrovirale midler.

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (5)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N= 719 pasienter med HIV-infeksjon som er behandlingsnaive (dvs. ikke tidligere behandlet med antiretrovirale midler	dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC)	dolutegravir+ tenofovir/emtricitabine	Å vise «non-inferiority» dvs sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom dobbel behandling (DTG med 1 NRTI) og trippel behandling (DTG med 2 NRTI).	NCT02831673 (GEMINI-1) Fase III Randomisert, dobbel blindet studie.	Studien er i gang og alle pasienter er rekrutert Studien ferdigstilles mars 2020
N=722 pasienter med HIV-infeksjon som er behandlingsnaive (dvs. ikke tidligere behandlet med antiretrovirale midler	dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC)	dolutegravir+ tenofovir/emtricitabine	Å vise «non-inferiority» dvs sammenlignbar effekt og sikkerhet mellom dobbel behandling (DTG med 1 NRTI) og trippel behandling (DTG med 2 NRTI).	NCT02831764 (GEMINI-2) Fase III Randomisert, dobbel blindet studie.	Studien er i gang og alle pasienter er rekrutert Studien ferdigstilles mars 2020
N=720 pasienter med HIV-infeksjon som har vært behandlet med en TAF basert regimen i minst 6 måneder.	dolutegravir (DTG) + lamivudine (3TC)	TAF based regimen (TBR)	Effekt og sikkerhet. Om pasienter med tenofovir alafenamide (TAF) (flere behandlinger samtidig) kan få lik effekt og sikkerhet dersom de byttes til DTG+3TC (2 antiviral midler)	NCT03446573 (TANGO) Fase III Randomisert åpen studie	Pasienter rekrutteres. Studien ferdigstilles juli 2022

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp med 2 antivirale midler i stedet for ≥ 3 antivirale midler.
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske 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. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarsler om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarsler. For mer informasjon om metodevarsler, se [Om MedNytt](#).

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering ☒ Kommentar SLV: Foreslår forenklet vurdering
Fullstendig metodevurdering ☐

Hovedkilder til informasjon

1. Liz Highleyman. Dolutegravir plus lamivudine dual therapy works well as initial HIV treatment. Aidsmap. 25th July 2016. Tilgjengelig fra: <http://www.aidsmap.com/Dolutegravir-plus-lamivudine-dual-therapy-works-well-as-initial-HIV-treatment/page/3074283/> . Hentet 04.03.2019.
2. Dolutegravi and lamivudine approval status. Drugs.com [oppdatert 18.10.2018] Tilgjengelig fra <https://www.drugs.com/history/dolutegravir-and-lamivudine.html> Hentet 04.03.2019.
3. HIVinfeksjon/AIDS – veileder for helsepersonnel. Folkehelseinstituttet. [oppdatert 17.01.2019]. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/hivinfeksjon/veileder-for-hel/#om-hivinfeksjon> Hentet 04.03.2019.
4. UNAIDS Fact sheet – World AIDS Day 2018, UNAIDS. [oppdatert 01.12.2018 – World AIDS Day] Tilgjengelig fra <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> Hentet 04.03.2019.
5. Dolutegravir + lamivudine. Specialist Pharmacy Service, NHS [oppdatert 16. november 2018]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/dolutegravir-lamivudine/> Hentet 12. februar 2019.

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2019_042
Metodens tittel:	Dolutegravir/lamivudine. Kombinasjonstablett til behandling av HIV-1 infeksjon

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	GSK/ViiV Healthcare
Organisasjonsnummer:	Org.nr. 930 606 308
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Dovato (dolutegravir/lamivudin)
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Line Storesund Rondan (line.s.rondan@gsk.com)

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Nei
Markedsføringstillatelse forventes juli 2019.

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Nei
Løs kombinasjon av Tivicay (dolutegravir) og Epivir (lamivudin) er imidlertid i begrenset bruk ihht oppdatert Tivicay SPC.

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?
Kombinasjonen dolutegravir+lamivudin er omtalt som alternativ 1. linjebehandling i nye, oppdaterte nasjonale faglige retningslinjer. Det vil foreligge mer dokumentasjon på kombinasjonsbehandlingen til sommeren, og det forventes at europeiske og etterhvert nasjonale retningslinjer vil oppdateres som følge av dette.

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet? Nei

Eventuelle innspill til hoved-/ underproblemstilling i forslaget/metodevarslet?
To av de omtalte studiene i metodevarselet, Gemini 1 og 2, er langtidsstudier som pågår, men resultater etter 48 uker er allerede omtalt i SPC for Tivicay (5.1) og ligger til grunn for godkjent bruk av løs kombinasjon dolutegravir og lamivudin. Til informasjon er Dovato nå godkjent av FDA (se her).

Finnes alternativer til legemidlet som er foreslått (dere er ansvarlig for)?
Det finnes tilgjengelig flere kombinasjonsbehandlinger for hiv med tre eller flere virkestoff. Dovato er imidlertid det eneste hivlegemidlet med kun to virkestoff som har dokumentert effekt hos behandlingsnaive pasienter med hiv. Et redusert antall virkestoff vil redusere medikamentbelastningen ved livslang hivbehandling, og vil potensielt redusere langtids toksisitet, bivirkninger og interaksjonsrisiko. Sammen med 1-tablett formulering, kan dette også bidra til forbedret etterlevelse – noe som er viktig med tanke på resistensutvikling. Redusert medikamentbyrde er også en fordel med tanke på en stadig eldre pasientgruppe.

Øvrige kommentarer
Vi ber Bestillerforum vurdere om Dovato kan gå rett i det foreslåtte løpet «konkurranseutsetting». Bakgrunn: For at Dovato skal bli tilgjengelig for norske pasienter, må GSK delta i det kommende hiv-anbudet. MT forventes i juli. Det ble nylig bestemt at anbudet utsettes (sannsynlig anbudsfrist 30. august). Tiden er likevel en begrensende faktor, da deltakelse i anbudet i utgangspunktet krever et «ja» i Beslutningsforum før anbudsfristen. Vi håper derfor at prosessen kan bli så effektiv som mulig, uten bruk av unødvendige ressurser. Dovato-situasjonen ligner ikke vanlige lanseringer av nye produkter til en ny pris: Virkestoffene i Dovato finnes allerede som løs kombinasjon (Tivicay + Epivir), og kombinasjonen er godkjent for bruk i dag. Kombinasjonen er i direkte sammenlignende studier (GEMINI 1 og 2) vist å være minst like bra som gullstandarden for moderne hivbehandling (dolutegravir + «backbone», som igjen er vist signifikant bedre virussuppresjon enn darunavir og raltegravir). Europeiske og norske myndigheter har allerede vurdert dokumentasjonen og denne gjenfinnes i SPC for Tivicay (5.1) . Konklusjonen om «non-inferiority» står i SPC. Følgelig er det gjort en solid vurdering av dokumentasjonen, og sammenligningsgrunnlaget er klart definert. Basert på ovennevnte, bør en nasjonal metodevurdering eller vurdering av relativ effekt være unødvendig.

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

Interesser og eventuelle interessekonflikter -til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill
Som produsent har GSK økonomiske interesser i saken. Vi har imidlertid alternative produkter på det norske markedet, inkludert produktet i «løs kombinasjon».

Oslo, 11. april 2019
GlaxoSmithKline (GSK)


Line Storesund Rondan

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_042

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 (Norsk forening for infeksjonsmedisinsk utgir retningslinje)

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019. NEI ☐

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

Ny kombinasjon av 2 etablerte virkestoff, forenklet vurdering kan være tilstrekkelig

Saksnummer 66-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_043_ Eculizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse.
- Monoklonalt antistoff som binder til det terminale komplementprotein C5.
- Til infusjon.
- Orphan drug status. Dansk studie fant prevalens på 4,4/100 000.
- Anbefalt førstelinjebehandling (forebyggende) er prednisolon og azatioprin eller rituximab.
- Resultatene fra en åpne forlengelsesstudie som ser på langtidseffekter ventes foreligge i juni 2020.
- Statenslegemiddelverk foreslår kostnad-nytteanalyse.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Metodevurdering er ønsket fra et klinisk ståsted.

Samlet vurdering/prioritering: Kan prioriteres for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Sjelden autoimmun sykdom. OUS og HUS har nok mer erfaring. NMOSD er en viktig differensial diagnose.

Samlet vurdering/prioritering: Tilstrekkelig dokumentasjon til å gjennomføre metodevurdering?

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Ser behov for hurtig metodevurdering. Ingen nasjonal faglige retningslinje foreligger.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 1.2.2019.

-Overført fra folketrygdfinansiering, bør gjøre metodevurdering på de andre indikasjonene hvor den er tatt i bruk også. Metodevurdering med annet virkestoff, Ravulizumab, ved PNH (paroksysmal nattlig hemoglobinuri) er allerede bestilt.



Ecilizumab (Soliris) til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive

Type metode: Legemiddel

Område: Nevrologi; Øye

Virkestoffnavn: Ecilizumab

Handelsnavn: Soliris

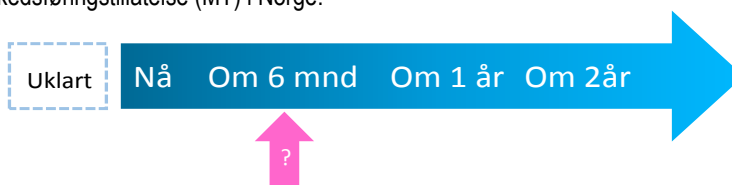
ATC-kode: L04AA25

MT søker/innehaver: Alexion Europe SAS (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge, EU eller i USA, men det er forventet at det snart vil bli søkt eller at metoden allerede er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA) og US Food and Drug Administration (FDA). Metoden er tilkjent orphan drug designation (legemiddel for en sjelden sykdom) (1, 2)

Beskrivelse av den nye metoden

Akvaporin-4 (AQP4) er vannkanalproteiner som bla finnes i cellemembranen på astrocytter i sentralnervesystemet (CNS). AQP4 funksjonen er kritisk for overlevelsen av nerveceller. Ved Neuromyelitis optica (NMO)/ Neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) fører ukontrollert terminal aktivering av antistoffer mot AQP4 til angrep på cellemembranene og aktivering av komplement C5 avhengig inflammasjon. Ecilizumab er et monoklonalt antistoff (IgG) som binder til det terminale komplementproteinet C5.

Det antas at den nye metoden er en indikasjonsutvidelse for ecilizumab til behandling av relapserende neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) hos pasienter som er anti-akvaporin-4 (AQP4) antistoff positive. Fra før er ecilizumab indisert ved paroksysmal nattlig hemoglobinuri (PNH), atypisk hemolytisk-uremisk syndrom (atypisk HUS) og refraktær generalisert myasthenia gravis (GMG).

Ecilizumab administreres som en intravenøs infusjon. Antatt dose ved NMOSD er 900 mg ukentlig de fire første ukene, deretter 1200 mg som vedlikeholdsbehandling hver 2. uke (2, 3, 4).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

NMO/ NMOSD er en sjelden autoimmun inflammatorisk sykdom i CNS, som i hovedsak manifesterer seg ved optisk nervebetennelse (nevritt) og/eller betennelse i ryggmargen (myelitt). Det er en demyeliniserende sykdom hvor sykdomsspesifikk anti-akvaporin-4-antistoff medierer patogenesen. Multippel sklerose er en av flere differensialdiagnoser. Vanlige symptomer ved optikusnevritt er synstap og retrobulbære smerter som forverres ved øyebevegelser. Pasienter med myelitt kan ha para- eller tetraparese, sensibilitetstap under et bestemt ryggmargsnivå samt, blæredysfunksjon. Det er ikke gjort studier på prevalens av neuromyelitis optica i Norge, men i en dansk studie fant man en prevalens på 4,4/100 000. Gjennomsnittlig debutalder er 39 år (4, 5, 6).

Dagens behandling

Ved diagnose er anbefalt førstelinjebehandling (forebyggende) ifølge europeiske retningslinjer prednisolon og azatioprin peroralt eller intravenøs infusjon med rituximab. Ved manglende respons på førstelinjebehandling kan annen immunsuppressiv behandling forsøkes. Hvis pasienten har vært anfallsfri i flere år og ikke lenger har påvisbare akvaporin-4-antistoffer, kan man forsøksvis gradvis seponere den immunsuppressive behandlingen (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert en norsk metodevurdering om virkestoffet, men med en annen indikasjon/andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2017_020](#) og [ID2019_021](#))

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Voksne pasienter med relapserende NMO eller NMOS, positive for antistoff (N=143)	Første 4 uker: Eculizumab 900 mg ukentlig Vedlikehold: Eculizumab 1200 mg hver 2. uke	Placebo	Tid til første relaps, sikkerhet og toleranse	NCT01892345 Fase III, RCT	Juli 2018
Pasienter fra NCT01892345 (N=119)	Eculizumab hver 2. uke	Ingen	Langtidssikkerhet	NCT02003144 Åpen forlengelsesstudie av NCT01892345	Juni 2020

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytteanalyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1: *Eculizumab: Soliris - Neuromyelitis optica (NMO) relapsing; second-line or add-on therapy.* (07. februar 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 18. februar 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/eculizumab/>

2: Pressemelding fra Alexion, **Feil! Hyperkoblingsreferansen er ugyldig.**

Feil! Hyperkoblingsreferansen er ugyldig.

4: UpToDate. Neuromyelitis optica spectrum disorders. Hentet 22. februar 2019 fra **Feil! Hyperkoblingsreferansen er ugyldig.**

Neuromyelitis optica. Tidsskr Nor Legeforen 2013;133: 2057-61. Hentet 22. februar 2019 fra <https://tidsskriftet.no/2013/10/oversiktsartikkel/neuromyelitis-optica>

6: Kim S et al, Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2017 Jul; 10(7): 265–289. Hentet 22. februar 2019 fra <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5476332/>

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_043

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.2.2019 NEI ☐

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

Overført fra folketrygdfinansiering, bør gjøre metodevurdering på de andre indikasjonene hvor den er tatt i bruk også. Metodevurdering med annet virkestoff, Ravulizumab, ved PNH er allerede bestilt

Saksnummer 67-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_044_ Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av småcellet lungekreft

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse.
- Monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer.
- Til infusjon.
- Førstelinje kjemoterapi ved utbredt SCLC er fire kurer karboplatin-etoposid.
- Metoden representerer et nytt behandlingsprinsipp og er en tilleggsbehandling.
- Det ventes at resultatene fra den fase 3 studie som antas å være den viktigste vil foreligge 1. august 2019.
- Statenslegemiddelverk foreslår kostnad-nytteanalyse.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill fra fagmiljø: Bør prioriteres. Over lengre tid har det vært veldig begrensede behandlingsfremskritt for denne typen lungekreft og det er viktig at det har kommet en ny standard til denne gruppe av pas. som har vist seg å forbedre overlevelse sammenlignet med kjemoterapi. Tecentriq er godt kjent og tatt i bruk bla for ikke småcellet lungekreft som 2. linje linjebehandling som gjøre at det blir lettere å implementere i klinisk praksis.

Samlet vurdering/prioritering:

Bør prioriteres for hurtig metodevurdering.

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes (kost/nytte)

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 15.7.2017.

Retningslinjesekretariatet: Ser behov for en hurtig metodevurdering. Kan komme å påvirke; Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom.

Innspill fra markedsfører/industrien (hele innspillet vedlagt):

-Behandlingen er det første framsteget for denne sykdommen på flere tiår.

-Ønsker å bidra med dokumentasjon. Mener imidlertid det er lite hensiktsmessig å benytte ressurser på en omfattende dokumentasjonspakke dersom det ikke finnes muligheter for å få til en løsning på denne indikasjonen: For at denne pasientgruppen skal få tilgang til ny behandling i Norge er vi avhengig av at Sykehusinnkjøp/Beslutningsforum er villige til å diskutere nye rabatt- og avtaleløsninger eller at det gjøres en annen type vurdering av Tecentriq.

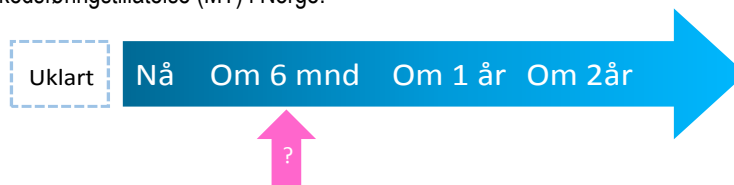


Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av småcellet lungekreft

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Luftveier;
Virkestoffnavn: Atezolizumab
Handelsnavn: Tecentriq
ATC-kode: L01XC32
MT søker/innehaver: Roche Norge AS (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

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

Dette varselet omhandler en indikasjonsutvidelse for Atezolizumab (tecentriq). Tecentriq er fra tidligere indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi. Tecentriq er også indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi eller som ikke anses som egnet for cisplatin (2).

Utvidelsen vil inkludere førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (SCLC) med atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid.

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen for begge kjønn i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2014 ble det registrert 3110 nye tilfeller, og samme år døde 2158 pasienter av denne sykdommen. I 2014 ble 1596 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1423 hos kvinner i Norge (3).

Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC), hvor SCLC står for omtrent 15 % av tilfellene. Ved diagnosetidspunktet for SCLC, har omlag 35% begrenset sykdom og 65% har utbredt sykdom (3).

Dagens behandling

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom beskriver norske retningslinjer for behandling av SCLC. Førstelinje kjemoterapi ved utbredt SCLC er fire kurer karboplatin-etoposid (4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert flere norsk metodevurderinger om virkestoffet, men med andre indikasjoner (se Nye metoder [ID2016_045/](#) / [ID2016_046](#) / [ID2018_031](#) / [ID2018_103](#) / [ID2019_002](#))

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant internasjonal metodevurdering (5)

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1, 6)

Klinisk forskning

Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter med utbredt småcellet lungekreft (SCLC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling for utbredt SCLC. (N = 403)	Induksjonsfase bestående av 4 21-dagers sykluser: <u>Atezolizumab</u> - 1200 mg intravenøs infusjon på Dag 1 av hver syklus <u>Karboplatin</u> - intravenøs infusjon AUC5 på Dag 1 av hver syklus <u>Etoposid</u> - 100 mg/m ² på Dag 1, 2 og 3 av hver syklus. Vedlikeholdsfase Syklus 5 og utover: <u>Atezolizumab</u> 1200 mg intravenøs infusjon på Dag 1 av hver syklus.	Behandling som i intervensjonsarmen, men atezolizumab er erstattet med placebo.	Co-primære endepunkter: Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)	NCT02763579 (Fase 3)	Resultater foreligger

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

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Tilleggsbehandling
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☐	

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytteanalyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

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

1. Atezolizumab: Tecentriq - Small cell lung cancer - extensive-stage, first-line in combination with chemotherapy. (07. februar 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 13. februar 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/atezolizumab/>
2. Tecentriq preparatomtale, EMA. [Oppdatert 11. juli 2018]. Tilgjengelig fra: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf
3. Cancer in Norway 2016: Kreftregisteret. [Publisert oktober 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>
4. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (2018). (Nasjonale faglige retningslinjer IS-2787). Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-lungekreft-mesoteliom-og-thymom>
5. Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer [ID1504]. (07. desember 2018) (In development [GID-TA10400]). Hentet 14. februar 2019, fra <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10400/documents>
6. [Atezolizumab in addition to chemotherapy for small cell lung cancer – first line](#). (2018). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne. NIHR Innovation Observatory
7. Horn L et al, First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, New England Journal of Medicine, 2018; 379:2220-29.

Dato for første publisering	05.04.2019
Siste oppdatering	05.04.2019

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2019_044
Metodens tittel:	Atezolizumab (Tecentriq) - indikasjon VII. Førstelinjebehandling av småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	Roche Norge AS
Organisasjonsnummer:	935 925 525
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	Tecentriq (atezolizumab)
Kontaktperson med kontaktinformasjon:	Fredrik Haukaas Fredrik.haukaas@roche.com

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Ja, men ikke for den gjeldende indikasjonen
I så fall: Tidspunkt for Markedsføringstillatelse: 21.09.2017 Godkjente indikasjoner: - Til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) - Til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi - Til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR-mutant eller ALK-positiv NSCLC bør også ha mottatt målrettede behandlinger før de mottar Tecentriq.
For småcellet lungekreft forventes det markedsføringstillatelse senere i 2019.

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Ja
Hvis legemidlet er i bruk: Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk: Positiv beslutning i Beslutningsforum første gang 2. februar 2018

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

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer?

I så fall beskriv: Tecentriq er førstevalg i Sykehusinnkjøps anbefalinger for PD-L1 positiv NSCLC etter tidligere kjemoterapi og for lokalavansert/metastatisk urotelialt krasinom etter tidligere behandling.

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet?

I så fall hvilke(n):

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

Utbredt småcellet lungekreft (Extensive-Stage SCLC) er en svært alvorlig diagnose, og har historisk sett vært vanskelig å behandle. Ifølge data vi har fått fra Kreftregisteret er omtrent 19% i live et år etter diagnose, og etter to år er ca. 5% i live. Nåværende standardbehandling i Norge er kjemoterapi uten konkomitant radioterapi (etoposid + karboplatin). Til tross for responsrater opp mot 70 % er prognosen dårlig med en PFS på kun 5,5 mnd og median overlevelse på rundt 9-10 mnd. Tecentriq til behandling av utbredt småcellet lungekreft er det første framsteget for denne sykdommen på flere tiår. IMpower133 studien viste at pasienter med ES-SCLC som ble behandlet med Tecentriq i kombinasjon med kjemoterapi (etoposid + karboplatin) har en 30% lavere risiko for å dø sammenlignet med pasienter som ble behandlet med kun kjemoterapi (hasardratio 0,70; 95% KI 0,54-0,91; median overlevelsesgevinst 2 måneder). 52% av pasientene som fikk behandling med Tecentriq i kombinasjon med kjemoterapi var fortsatt i live etter 1 år sammenlignet med rundt 38% i kontrollarmen. Denne helsegevinsten kan ha svært stor betydning for denne pasientgruppen som har så få måneder igjen å leve. Tecentriq i kombinasjon med kjemoterapi anbefales nå som førstevalg i retningslinjer i USA og Europa.

Vi har gjort preliminære analyser av kostnadseffektivitet for denne indikasjonen, og ser at den inkrementelle kostnadseffektivitetsbrøken (ICER) er høy, og at det kan bli utfordrende å innføre ny behandling til denne pasientgruppen med dagens rabatt- og avtaleløsning. Resultatet fra kostnadseffektivitetsmodellen er svært lite sensitiv for endringer i pris, noe som vanskeliggjør en løsning basert på flat rabatt (på tvers av indikasjoner). For at denne pasientgruppen skal få tilgang til ny behandling i Norge er vi avhengig av at Sykehusinnkjøp/Beslutningsforum er villige til å diskutere nye rabatt- og avtaleløsninger eller at det gjøres en annen type vurdering av Tecentriq.

Det vil komme flere slike indikasjoner i nær fremtid, både for Tecentriq, andre immunterapier og andre behandlinger. Vår oppfordring er derfor at Bestillerforum ber Sykehusinnkjøp og Legemiddelverket om å gå i dialog med oss med den hensikt å få til en løsning for denne indikasjonen, før vi går i gang med å utarbeide en metodevurdering.

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

I så fall beskriv kortfattet: Alternativene i dag er hovedsakelig kjemoterapi, etoposid i kombinasjon med karboplatin eller cisplatin.

Øvrige kommentarer

Referanse for publikasjon: Horn L, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;379(23):2220–9.

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

Vi ønsker selvfølgelig å bidra med dokumentasjon. Vi mener imidlertid det er lite hensiktsmessig å benytte både Legemiddelverkets og våre ressurser på en omfattende dokumentasjonspakke dersom det ikke finnes muligheter for å få til en løsning på denne indikasjonen.

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

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

Beskriv kortfattet: Roche Norge AS markedsfører Tecentriq i Norge.

Oslo, 09.04.2019

Roche Norge AS

Fredrik Haukaas

Helseøkonom

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_044

Innspill og informasjon relatert til nasjonale faglige retningslinjer og krefthandlingsprogrammer

Retningslinjesekretariatet / krefthandlingsprogrammene ved: Hege Wang, Seniorrådgiver

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

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

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom

2. Helsedirektoratet ser behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn: Seniorrådgiver Borghild Svorken
E-post: borghild.svorken@helsedir.no
Tlf.: 988 22 164

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 15.7.2017 NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar

Saksnummer 68-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_045_ Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC)

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Indikasjonsutvidelse.
- Monoklonalt antistoff som binder PD-1-reseptoren.
- Pasienter med metastatisk eller avansert nyrecellekreft anbefales systemisk behandling. De nasjonale retningslinjene omtaler flere behandlingsmuligheter i tillegg til kirurgi og medikamentell behandling, herunder Sunitinib som førstelinjebehandling av metastatisk eller avansert nyrecancer.
- Det ventes at resultatene fra den fase 3 studie som antas å være den viktigste vil foreligge i 2020.
- Statenslegemiddelverk foreslår kostnad-nytteanalyse.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Ingen

Samlet vurdering/prioritering: Hurtig metodevurdering støttes (kost/nytte)

Innspill fra Helsedirektoratet:

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 1.5.2017.

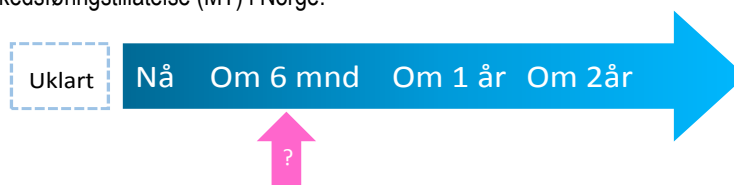


Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med axitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC)

Type metode: Legemiddel
Område: Kreft; Nyrer og urinveier;
Virkestoffnavn: Pembrolizumab
Handelsnavn: Keytruda
ATC-kode: L01XC18 (Monoclonal antibodies)
MT søker/innehaver: Merck Sharp & Dohme B.V. (1)
Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt antistoff, som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptoren og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celle-aktivitet, som er vist å være involvert i kontroll av T-cellenes immunrespons (2). Dette legger til rette for at immunforsvaret kan påvirke kreftceller.

Pembrolizumab har godkjent indikasjon for behandling av mange ulike kreftformer, se preparatomtale for mer informasjon (2). Dette varselet omhandler utvidelse av indikasjon for pembrolizumab til å inkludere førstelinje kombinasjonsbehandling med axitinib til avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC). Pembrolizumab er formulert som konsentrat til infusjonsvæske og administreres intravenøst (2).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

I Norge ble det registrert 872 nye tilfeller av nyrekreft i 2016, hvorav 589 hos menn og 283 hos kvinner. Nyrekreft forekommer oftest i aldersgruppen 50–70 år, og utgjør cirka 3 % av totaltallet nydiagnostiserte krefttilfeller (3). Nyrecellekreft er kreft utgått fra filtrerende kjertelceller, samlerørceller og epiteliale tubuli. Det finnes flere typer, men klarcellet karsinom er mest vanlig (cirka 85 %) (4).

Dagens behandling

I følge Nasjonale retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft fra 2015 er primærbehandlingen ved nyrecellekreft kirurgi. Kirurgi anbefales også ved metastaserende sykdom. Noen pasienter får også medikamentell behandling. Pasienter med metastatisk eller avansert nyrecellekreft anbefales systemisk behandling. De nasjonale retningslinjene anbefaler følgende (5):

- Førstelinje: Sunitinib (Sutent): multikinasehemmer av VEGFR 1,2,3 samt PDGFR α og β Pazopanib (Votrient): tyrosinkinase inhibitor (TKI), dersom behandling med sunitinib ikke tolereres Bevacizumab (Avastin): VEGF-hemmer kombinert med interferon alfa, forbeholdt til pasienter som tidligere ville vært gode kandidater for cytokinbehandling

De nasjonale retningslinjene omtaler flere behandlingsmuligheter i tillegg til kirurgi og medikamentell behandling (5).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

Vi har identifisert totalt 13 metodevarsler for [pembrolizumab](#) og 9 unike forslag/ID for [nyrecellekarsinom](#).

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

Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

- Ingen relevante identifisert

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (6,7)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N = 862 Voksne pasienter med inoperabel avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (RCC) med klar-cellet histologi og/eller en komponent av sarkomatoid karsinom, uten forutgående behandling i metastatisk setting	Pembrolizumab 200mg + Axitinib 5mg 2 ganger daglig	Sunitinib 50 mg oral kapsel 1 gang daglig	PFS, RECIST 1.1 og OS	NCT02853331 Fase III	2020

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒
Sikkerhet relativt til komparator	☒
Kostnader/ressursbruk	☒
Kostnadseffektivitet	☒
Organisatoriske konsekvenser	☐
Etikk	☐
Juridiske konsekvenser	☐
Annet	☐

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytteanalyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

- https://www.ema.europa.eu/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-20-23-august-2018-written-procedure_en.pdf
- Statens Legemiddelverk; Preparatomtale pembrolizumab (Keytruda). Hentet februar 2019 fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_no.pdf
- Cancer in Norway 2016: Kreftregisteret. [Publisert oktober 2017]. Tilgjengelig fra: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2016/cin-2106.pdf>
- Nyrekreft: Kreftlex, Institutt for kreftgenetikk og informatikk, Oslo universitetssykehus HF. [Hentet februar 2019]. Tilgjengelig fra: <http://kreftlex.no/Nyre>
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft, IS-nummer: IS-2364, Helsedirektoratet. [Utgitt 03. september 2015]. Tilgjengelig fra: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-pasienter-med-nyrecellekreft>
- [Pembrolizumab in combination with Axitinib for Metastatic Renal Cell Carcinoma – first line. \(2018\). \(Evidence Briefing\)](#). Newcastle upon Tyne: NIHR Innovation Observatory.
- Pembrolizumab. (15. februar 2019). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet februar 2019, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/pembrolizumab/>

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_045

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☐ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:

E-post:

Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.5.2017 NEI ☐

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

Ingen endring av finansieringsansvar

Saksnummer 69-19 Oppsummering fra sekretariatet

ID2019_046_Lentiviral genterapi til behandling av beta-(β)talassemi

Kort om metoden fra metodevarsel:

- Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp. Ny bivirkningsprofil.
- Genterapi– skal også vurderes av Helsedirektoratet
- Pasientens stamceller modifiseres ved hjelp av et virus (lentivirus) som frakter med seg normale kopier av genet for betaglobin til cellene. Når stamcellene transplanteres tilbake forventes det at de utvikler seg til friske røde blodceller som produserer funksjonelt betaglobin
- Metoden administreres intravenøst som en enkelt dose og antas brukt til behandling av pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi som ikke har mutasjon i begge versjoner av genet for betaglobin
- Alvorlig betatalassemi behandles i dag med blodtransfusjoner. Frekvensen av blodtransfusjoner varierer. Transfusjonsbehandling er forbundet med risiko.
- Sjeldent tilstand i Norge. I EU er det estimert at om lag 1: 10 000 mennesker er rammet.
- Det ventes at det vil foreligge resultater fra de antatt viktigste studiene både i år og de kommende to årene.
- Statenslegemiddelverk foreslår kostnad-nytteanalyse.

Eventuell kommentar eller forslag til prioritering fra RHF-koordinatorutvalg:

Helse Vest RHF:

Innspill: Ingen

Helse Nord RHF:

Innspill: Ingen

Helse Sør-Øst RHF:

Innspill: Ingen

Helse Midt Norge RHF:

Innspill fra fagmiljø: Forslaget er interessant, men kan medføre betydelige kostnader.

Metodevurderingen må ha stor vekt på kostnad/nytte-analyse. Her kan man kanskje i første omgang nøye seg med en hurtig metodevurdering med kun kostnad/nytte-analyse, for å avklare dette først. Full metodevurdering kan ellers bli nødvendig, siden dette dreier seg om et helt nytt behandlingsprinsipp, som også inkluderer genterapi

Samlet vurdering/prioritering:

Hurtig metodevurdering støttes (kost/nytte)

Innspill fra Helsedirektoratet:

Retningslinjesekretariatet: Genterapi. Ser behov for en hurtig metodevurdering.

Finansieringsdivisjonen: Finansieringsansvaret for metoden er plassert hos RHF-ene siden 1.4.2019. Nytt virkestoff, bør metodevurderes.

Innspill fra industrien (hele innspillet er vedlagt)

Innspill fra fimra bluebird bio:

- Behandlingen kommer endast att ges på specialutbildade och ackrediterade kliniker.
- «bluebird bio är ett litet företag som fokuserar på att sätta upp behandling på ett mindre antal kvalificerade kliniker i Europa, där majoriteten av patienterna med transfusionsberoende beta-talassemi lever.
- «Mot bakgrund av den låga prevalensen av transfusionsberoende β -talassemi i Norden har vi inte för avsikt att inrätta ett behandlingscenter för Zynteglo i Norge. För de norska patienter som har ett medicinskt behov av behandling med Zynteglo finns det möjlighet att söka behandling enligt Rett til behandling i utlandet ved kompetansemangel i Norge i Sverige där behandlingen planeras finnas tillgänglig för nordiska patienter.»



Lentiviral genterapi til behandling av betatalassemi

Type metode: Legemiddel (genterapi)

Område: Blod

Virkestoffnavn: Autolog cellepopulasjon beriket med CD34+ hematopoietiske stamceller transduert med lentiviral vektor som koder for genet for beta-A-T87Q-globulin; Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transduert med lentiviral vektor som koder for genet for beta-A-T87Q-globulin (ENG; Autologous CD34+ cell enriched population that contains hematopoietic stem cells transduced with lentiviral vector encoding the beta-A-T87Q-globin gene)

Handelsnavn:

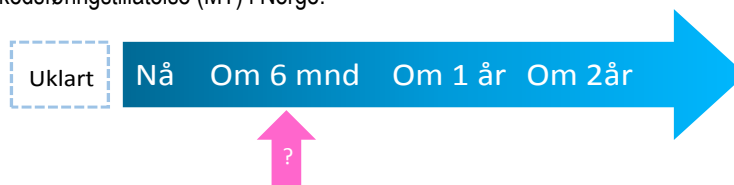
ATC-kode: B06 (andre hematologiske midler)

MT søker/innehaver: Bluebird bio GmbH (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



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

Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er den første genterapien for behandling av betatalassemi og består av genmodifiserte hematopoietiske stamceller fra pasientene. Hematopoietiske stamceller kan utvikles til ulike blodceller. Med denne genterapien modifiseres pasientens stamceller med et virus som frakter med seg normale kopier av genet for betaglobin til cellene. Når disse stamcellene transplanteres tilbake til pasienten forventes det at de utvikler seg til friske røde blodceller som produserer funksjonelt betaglobin. Betaglobin utgjør sammen med alfavglobin proteinet hemoglobin, det oksygenbærende proteinet i de røde blodcellene. Med denne genterapien vil pasienter med betatalassemi, som har anemi grunnet en defekt i genet for betaglobin, unngå behovet for blodtransfusjoner. Lentiviruset som brukes er modifisert slik at det ikke forårsaker sykdom.

Metoden administreres intravenøst som en enkelt dose og antas brukt til behandling av pasienter med transfusjonsavhengig betatalassemi som ikke har mutasjon i begge versjoner av genet for betaglobin (1-3).

Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Talassemi er en heterogen gruppe arvelige anemier som affiserer hemoglobinprotein. Hemoglobinet i de røde blodcellene sørger for oksygentransporten i blodet og består av to par globinkjeder med en jernholdig hemgruppe i hver kjede. Røde blodceller (erytrocytter) hos voksne inneholder ulike typer hemoglobin, hvorav hemoglobin A, som består av to alfavkjeder og to betakjeder utgjør hovedandelen. Pasienter med betatalassemi har mutasjon i genet for betaglobin som reduserer syntesen av normale betakjeder og produserer hemoglobin som ikke fungerer normalt. De får dermed lavt hemoglobinnivå (anemi) og trenger jevnlig blodoverføringer. Over 180 mutasjoner er kjent for genet som koder for betaglobin. Avhengig av om en eller begge versjoner av genet er påvirket, samt type mutasjon, deles betatalassemiene i ulike alvorlighetsgrader. Homozygote og sammensatt heterozygote individer (mutasjon i begge versjoner av genet) har betatalassemia major, utvikler alvorlig anemi første leveår og vil trenge hyppige blodtransfusjoner. Mildere forløp av sykdommen kalles intermediaær, mens heterozygote individer (mutasjon i en versjon av genet) har betatalassemia minor med lett eller moderat anemi og ingen andre symptomer.

På verdensbasis er talassemi en av de vanligste genetiske sykdommer og det antas at 80-90 millioner mennesker bærer på en kopi av sykdomsgenet for betalassemi. Betatalassemi rammer helst befolkningen rundt Middelhavet, i Midtøsten og i deler av India og Pakistan. Den geografiske utbredelsen av talassemi antas å henge sammen med at sykdommen gir betydelig beskyttelse mot infeksjon med malaria. I Norge er betatalassemi en sjelden tilstand, og den forekommer nesten utelukkende hos personer med opphav i de nevnte geografiske områder. I 1996 kjente sykehusene til 36 tilfeller av betatalassemi i Norge,

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

hvorav fem var betatalassemi major og tre var intermediære. Vi har ikke funnet nyere kilder, og vet dermed ikke hvordan situasjonen er i Norge i dag. I EU er det estimert at om lag 1: 10 000 mennesker er rammet (2-4).

Dagens behandling

Alvorlig betatalassemi behandles med blodtransfusjoner. Frekvensen av blodtransfusjoner varierer, men pasienter med betatalassemi major får vanligvis transfusjoner hver 3. til 4. uke. Transfusjonsbehandling er forbundet med risiko for transfusjonsreaksjoner, transfusjonsoverførte infeksjoner og jernopphopning. Siden kroppen ikke har noen utskillelsesmekanisme for jern, vil regelmessige transfusjoner medføre oppbygging av et jernoverskudd som kan føre til organskade. Jernoverskudd må derfor fjernes med jernchelerende behandling. Jernchelerende behandling kan være krevende å gjennomføre. I noen tilfeller behandles sykdommen med beinmargstransplantasjon, men dette er kun mulig med en kompatibel donor (3, 4).

Status for dokumentasjon

Metodevurderinger eller systematiske oversikter – norske

Ingen relevante identifisert.

Metodevurdering eller systematiske oversikter – internasjonale

Ingen relevante identifisert.

Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (2, 3)

Klinisk forskning

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

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontroll- gruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
N = 18 pasienter i alderen 12 - 35 år med betatalassemi major	Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transdusert med lentiviral vektor som koder for genet for β A- T87Q-globulin	Ingen	Produksjon av hemoglobin som inneholder terapeutisk protein (β A-T87Q-globin) og forekomst av bivirkninger (18 – 24 mnd etter behandling)	HGB-204, NCT01745120 (fase 1/2)	2018
Estimert N = 7 pasienter i alderen 5 - 35 år med betatalassemi major eller sigdcelleanemi	Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transdusert med lentiviral vektor som koder for genet for β A- T87Q-globulin	Ingen	En rekke ulike sikkerhets- og effektparametre (eks: suksessrate for stamcelle- transplantasjon, overlevelse, påvisning av replikasjons- kompetent virus) (1 – 24 mnd etter behandling)	HGB-205, NCT02151526 (fase 1/2)	2019
Estimert N = 23 pasienter $\leq$ 50 år med transfusjonsavhengig betatalassemi (uten β 0/ β 0 genotype)	Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transdusert med lentiviral vektor som koder for genet for β A- T87Q-globulin	Ingen	Andel behandlede pasienter som møter kriteriet transfusjonsuavhengighet** (12 – 24 mnd etter behandling)	HGB-207/ Northstar-2, NCT02906202 (fase 3)	2020
Estimert N = 15 pasienter $\leq$ 50 år med transfusjonsavhengig betatalassemi (med β 0/ β 0 genotype)	Autologe CD34+hematopoietiske stamceller transdusert med lentiviral vektor som koder for genet for β A- T87Q-globulin	Ingen	Andel behandlede pasienter som møter kriteriet transfusjonsreduksjon*** (12 – 24 mnd etter behandling)	HGB-212/ Northstar-3, NCT03207009 (fase 3)	2021

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov

** definert som gjennomsnittlig Hb $\geq$ 9 g/dl uten transfusjon av røde blodceller i en kontinuerlig periode på $\geq$ 12 måneder etter behandling

*** definert som påvist reduksjon i transfusjonsvolum (i ml/kg) av røde blodceller 12 - 24 måneder etter behandling sammenlignet med gjennomsnittlig årlig behov for transfusjoner i tiden 24 måneder før innrulling i studien

Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	☒	Ny virkningsmekanisme/ nytt behandlingsprinsipp
Sikkerhet relativt til komparator	☒	Ny bivirkningsprofil
Kostnader/ressursbruk	☒	
Kostnadseffektivitet	☒	
Organisatoriske konsekvenser	☐	
Etikk	☐	
Juridiske konsekvenser	☐	
Annet	☒	Genterapi – skal også vurderes av Helsedirektoratet

Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering	☒	Kommentar SLV: Foreslår kostnad-nytteanalyse
Fullstendig metodevurdering	☐	

Hovedkilder til informasjon

1. Beta-globin gene therapy (oppdatert 06.02.2019). London: Specialist Pharmacy Service. Hentet 01.03.2019 fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/beta-globin-gene-therapy/>
2. LentiGlobin BB305 (LentiGlobin) for beta-thalassaemia major – first line (2016). Birmingham: NIHR Horizon Scanning Research & Intelligence. Hentet 01.03.2019 fra <http://www.io.nihr.ac.uk/report/lentiglobin-bb305-lentiglobin-for-beta-thalassaemia-major-first-line/>
3. Orientering om nyt lægemiddel: Autologous CD34+ cell/hematopoietic stem cells transduced with the beta-a-t87q-globin gene (oppdatert 21.01.2019). Horizon Scanning. København: Amgros. Hentet 01.03.2019 fra <http://www.amgros.dk/media/46452/autologous-cd34plus-cell-hematopoietic-stem-cells-transduced-with-the-beta-a-t87q-globin-gene-nyt-lm.pdf>
4. Græsdal JS, Gundersen K, Holm B, Waage A (2001). Talassemi og sigdcellesykdom i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen; 121: 678–80. Hentet 01.03.2019 fra <https://tidsskriftet.no/sites/default/files/pdf2001--678-80.pdf>

Dato for første publisering 25.03.2019
Siste oppdatering 25.03.2019

Innspillskjema for legemidler

Opplysninger fra leverandør / produsent

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

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

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

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

Hvilken metode gjelder det	
Metodens ID nummer*:	ID2019_046
Metodens tittel:	Zynteglo

*ID2016_XX

Navn på leverandør / produsent:	bluebird bio
Organisasjonsnummer:	
Vi er leverandør av følgende legemiddel på det norske markedet:	-
Kontaktperson med kontaklinformasjon:	Sara Ohrman

Foreligger det Markedsføringstillatelse i Norge? Nei
I så fall:
Tidspunkt for Markedsføringstillatelse:
Godkjent indikasjon:

Er legemidlet i bruk i Norge i dag? Nei
Hvis legemidlet er i bruk:
Fra hvilket tidspunkt har det vært i bruk:
Nevn eventuelt(le) sted(er) det er i bruk:

Er legemidlet omtalt eller anbefalt i for eksempel nasjonale retningslinjer? Nei
I så fall beskriv:

Kjenner dere til om det er flere leverandører av legemidlet? Nei, endast bluebird bio
I så fall hvilke(n):

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

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

I så fall beskriv kortfattet: Transfusjonsberoende betatalassemi behandles med blodtransfusjoner. Transfusjonsbehandling er forbundet med jernopphopning. Siden kroppen ikke har noen utskillelsesmekanisme for jern, vil regelmessige transfusjoner medføre oppbygging av et jernoverskudd som kan føre til organskade. Jernoverskudd må derfor fjernes med jernchelerende behandling.

Øvrige kommentarer

Zynteglo är en avancerad behandling där patientens egna blodstamceller tas ut, modifieras gentiskt och sätts in igen. Behandlingen kommer därför endast att ges pa specialutbildade och ackrediterade kliniker.

I Europa är beta-talassemi mest förekommande i Medelhavsländerna. I Norge uppskattar vi att det finns mycket få thalassemipatienter inom indikationen; behandling av patienter 12 år och äldre med transfusionsberoende β -talassemi (TDT) som inte har en β^0/β^0 -genotyp, för vilka hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) är lämplig men en human-leukocytantigen (HLA)-matchad besläktad donator inte är tillgänglig.

bluebird bio är ett litet företag som fokuserar på att sätta upp behandling på ett mindre antal kvalificerade kliniker i Europa, där majoriteten av patienterna med transfusionsberoende beta-talassemi lever. Mot bakgrund av den låga prevalensen av transfusionsberoende β -talassemi i Norden har vi inte för avsikt att inrätta ett behandlingscenter för Zynteglo i Norge. För de norska patienter som har ett medicinskt behov av behandling med Zynteglo finns det möjlighet att söka behandling enligt *Rett til behandling i utlandet ved kompetansemangel i Norge* i Sverige där behandlingen planeras finnas tillgänglig för nordiska patienter.

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

Interesser og eventuelle interessekonflikter

-til den leverandør/produsent som sender inn dette innspill

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

Beskriv kortfattet: -

Sted, dato Zurich, 11 april

Firmanavn blebird bio

_____ Sara Ohrman

Navn

Innspill og informasjon fra Helsedirektoratet til ID2019_046

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 behov for en:

Hurtig metodevurdering ☒ Fullstendig metodevurdering ☐ Ingen ☐

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

Navn:
E-post:
Tlf.:

4. Eventuelle andre innspill / utfyllende kommentarer til punkt 2 (PICO etc.):

Genterapi

Innspill og informasjon relatert til finansieringsansvar

Finansieringsdivisjonen ved: Ingvild Grendstad, Seniorrådgiver

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

JA ☒, siden 1.4.2019 NEI ☐

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

Nytt virkestoff, bør metodevurderes

Saksnummer: 70-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	07-03-2019

ID2016_086: Trastuzumabemtansin (Kadcyla) - Indikasjon II. Til bruk etter pertuzumab (Perjeta) - behandling ved brystkreft

Hva saken omhandler i korte trekk

Statens legemiddelverk foreslår å avbestille oppdrag ID2016_086.

Bakgrunn for saken

Kadcyla ble besluttet innført 15-08-2017 til behandling av HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft, etter førstelinjebehandling (ID2013_009). Beslutningen var basert på en hurtig metodevurdering av Kadcyla fra 2014.

Oppdraget som nå foreslås avbestilt, er fra 12-12-2016 (ID2016_086). Det vil si før beslutning om innføring av Kadcyla. Roche leverte dokumentasjonspakke 30-01-2017. Hurtig metodevurdering ble ikke påbegynt av Legemiddelverket siden det på dette tidspunktet var forhandlinger mellom Sykehusinnkjøp og Roche, basert på metodevurderingen fra 2014.

I dag er behandling med Kadcyla aktuelt etter behandling med Perjeta (pertuzumab). Perjeta var ikke tatt i bruk da Kadcyla ble metodevurdert i 2014, men var tatt i bruk da Kadcyla ble besluttet innført 15-08-2017. Det er begrenset med studiedata på bruk av Kadcyla i andrelinje etter bruk av Perjeta i førstelinje. I den kliniske studien (EMILIA), som lå til grunn for metodevurderingen i 2014, var det kun 10 % av pasientene (51/495) som hadde fått Perjeta før Kadcyla.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Kadcyla er besluttet innført til behandling av HER2-positiv avansert brystkreft, etter førstelinjebehandling. Det er Legemiddelverkets forståelse at denne beslutningen omfatter bruk av Kadcyla etter Perjeta, dvs. den bruken oppdraget ID2016_086 omhandler. Perjeta i førstelinje og Kadcyla i andrelinje er nå etablert behandling i klinisk praksis ved avansert HER2-positiv brystkreft.

Forslag til nasjonal metodevurdering

Innsendte forslag til nasjonale metodevurderinger vil bli publisert i sin helhet. Dersom forslagsstiller mener det er nødvendig informasjon for utfylling av skjemaet som ikke kan offentliggjøres ta kontakt med sekretariatet før innsending.

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

Kontaktinformasjon:

Navn på forslagsstiller (organisasjon/institusjon/foretak/produsent):

Kristin H. E. Moe

Navn på kontaktperson:

Kristin H. E. Moe

Telefonnummer:

90099191

E-postadresse:

kristin@kmk.no

Sted og dato:

Oslo 2. November 2016.

1. Tittel på bestillingen:

Tranzumabemtasin (Kadcyla) til behandling av HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

2. Kort beskrivelse av metoden som foreslås vurdert:

Det foreligger et nytt behandlingsregime etter 2014 da vurderingen av Kadcyla ble utført.

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

Perjeta som nytt produkt fra 2015, blir brukt i førstelinjebehandling for denne sykdomsgruppen i dag. I mangel av hensiktsmessig behandling i andrelinje om man tar hensyn til livskvalitet og økt levetid, er det mitt inntrykk og erfaring at behandlingen prolongeres også når effekten avtar.

I andrelinjebehandling brukes også bla repeterende cellegiftbehandling noe som reduserer livskvaliteten betydelig og med det antagelig levetid. Bivirkninger, ytterligere kostnader, palliativ behandling mv er aktuelle elementer. Dette er en liten pasientgruppe med en meget høy alvorlighetsgrad knyttet til diagnosen.

4. Hva gjelder forslaget?

Ja **Nei**

En helt ny 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 tatt i bruk i klinisk praksis?	☐	☐
Hvis ja – metode tatt i bruk innen forskning/utprøving?	☐	☐

Ikke i offentlige sykehus i Norge, kun privat.

5. Hva omfatter metoden (flere kryss mulig)?

Legemiddel	☒
Medisinsk utstyr/teknologi	☐
Prosedyre	☐
Screening	☐
Høyspesialiserte tjenester/nasjonale tilbud	☐
Organisatorisk oppsett av helsetjenesten	☐
Annet (beskriv)	☐

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

6. Metodens bruksområde:

Forebygging	☐
Utredning og diagnostikk	☐
Behandling	☒
Rehabilitering	☐
Spesialisthelsetjenesten	☒

Primærhelsetjenesten

☐

"Klikk her og beskriv"

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

☐

(Kort beskrivelse av type strålekilde, utstyr og stråleeksponering.)

"Klikk her og beskriv"

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

Dette gjelder andrelinje kreftbehandling for inntil 100 pasienter HER2-positiv, inoperabel lokalavansert eller metastatisk brystkreft.

8. Hvilke aspekter er relevante for vurderingen? (flere kryss mulig)

Klinisk effekt

☒

Sikkerhet/bivirkninger

☒

Kostnader/ressursbruk

☒

Kostnadseffektivitet

☒

Organisatoriske konsekvenser

☒

Etiske

☒

Juridiske

☐

9. **Foreslå hva som bør være hovedproblemstilling(er) for metodevurderingen, samt eventuelle underproblemstillinger** (i samsvar med pkt. 8):

Kostnadssiden bør korrigeres for ny ordinær klinisk behandling som Perjeta, kostnader til behandling av svært vanlige bivirkninger knyttet til bruk av Perjeta (erfaringsrelatert behandling), sykehuskostnader som pasientkoordinering, konsultasjoner, infusjonskostnader, mv.

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

Ref begrunnelse ovenfor.

-Perjeta er kommet som førstelinje behandling etter at vurderingen av Kadcykla ble avsluttet i 2014

-Av mangel på tilsvarende andrelinjebehandling forlenges behandling med Parjeta med påfølgende bivirkninger og økte kostnader.

- I dette ligger også at utskiftingskostnaden bør inkludere kostnaden for Parjetabehandling og behandling av adekvate bivirkninger.

-Pasientgruppen består av ca 100 personer i høyeste risiko- og alvorlighetskategori

- Alternativ behandling foruten prolongering av Perjeta samt bivirkningsbehandling; er antagelig nye cellegiftsbehandlinger mv som reduserer "god levetid/livskvalitet" betydelig

-Forlenget levetid vil forutsetningsvis måtte korrigeres for bruk av Perjeta, dvs økes

-Kreftpasientenes prognoser for å bidra samfunnsnyttig bør være større i dette helhetlige perspektivet

11. **Kommenter metoden som forslås vurdert mht. følgende punkter:**

Alvorlighetsgraden på tilstanden metoden er ment for

Ja. Ligger helt i øvre sjikt.

Forventet effekt

Ja

Sikkerhet (beskriv kort opplysninger om kjente risikoforhold, sikkerhetsaspekter og bivirkninger)

Ja. Ref alt. cellegift fysisk sterkt belastende behandling på allerede svake/ behandlingsslitne pasienter med høy dødlighetsrisiko mv.

Totalt antall pasienter i Norge metoden er aktuell for

Inntil 100.

Konsekvenser for ressursbruk i helsetjenesten

Kostnaden til Kadcykla-behandling bør sees i forhold til det oppdaterte behandlingsregime for pasientgruppen; både mht legemiddelkostnader, behandlingskostnader hos fastlege, onkolog, infusjonsavdeling, behandlingstid, antall enheter som er involvert i alternativt behandlingsregime mv. Ikke adekvat behandling øker i tillegg behov for kirurgiske inngrep og kostnader i denne forbindelse.

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

Kostnadsberegningene bør i større grad inkludere reell kostnadsrisiko ved fravær av eller ved alternativ behandling med dårligere klinisk resultat.

- 12. Oppgi referanser til dokumentasjon om metodens effekt og sikkerhet (eks. tidligere metodevurderinger).** (Inntil 10 sentrale referanser oppgis. Ikke send vedlegg på dette trinnet i prosessen.)

"Klikk her og skriv"

- 13. Oppgi navn på produsenter/leverandører vedrørende metoden (dersom aktuelt/tilgjengelig):**

"Klikk her og skriv"

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

"Klikk her og skriv"

- 15. Fritekstrubrikk** (Supplerende relevant informasjon, inntil 300 ord.)

"Klikk her og skriv"

Saksnummer: 71-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Sekretariatet for Nye metoder
Dato:	23.04.2019

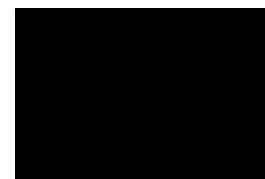
Avbestilling av oppdrag

Det bes om å avbestille følgende oppdrag:

- ID2018_037_Pacritinib (Epjivy) til behandling av pasienter med myelofibrose med splenomegali og trombocytopeni.

Bakgrunnen for avbestillingen er at firma som søkte om markedsføringstillatelse har trukket sin søknad til EMA.

Se vedlegg for mer informasjon om saken.



7 February 2019

Dr. Harald Enzmann
European Medicines Agency
30 Churchill Place
Canary Wharf
London E14 5EU
United Kingdom

Subject: Marketing Authorisation Application Withdrawal of EPJEVY, pacritinib, 100 mg hard capsule, Procedure no. EMEA/H/C/004793

Dear Dr. Enzmann

I would like to inform you that, at this point of time, the MAA Applicant CTI Life Sciences Limited has taken the decision to withdraw the application for Marketing Authorisation of EPJEVY, pacritinib, 100 mg hard capsule, which was intended to be used for the treatment of disease related splenomegaly and control of symptoms in adult patients with primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (PPV MF), or post essential thrombocythemia myelofibrosis (PET MF) who have significant thrombocytopenia (platelet counts < 100,000 / μ L).

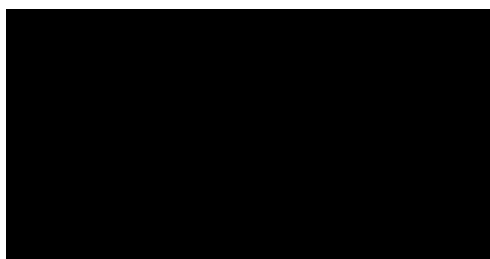
The withdrawal is based on the following reasons:
Additional data are required to resolve some of the points raised in the assessment report. The data cannot be generated within the procedural timeline.

CTI BioPharma confirms that there is no impact for patients in on-going clinical trials or in the compassionate use program.

CTI BioPharma intends to finish integration of the new data into a new dossier and approach the EMA again to discuss a new procedure.

We reserve the right to make further submissions at a future date in this or other therapeutic indications.

CTI agrees to this letter being published on the EMA website.



Saksnummer: 74-19

Notat til Bestillerforum RHF

Til:	Bestillerforum RHF
Fra:	Folkehelseinstituttet v/Katrine Frønsdal m.fl.
Dato:	12. april 2019

Forslag til prosess for koordinering mellom Nye metoder og EUnetHTA i produksjon og bruk av metodevurderinger

Hva saken omhandler i korte trekk

En av hovedoppgavene til det europeiske samarbeidet på metodevurderinger eller health technology assessments (HTA), EUnetHTA, er å produsere felles HTAer, som kan benyttes videre i hvert enkelt land som beslutningstøtte. Bruk av metodevurderinger fra EUnetHTA i Nye metoder og bestillinger av metodevurderinger som kan løses av EUnetHTA vil bidra til å øke kapasiteten for å få løst flere oppdrag fra Bestillerforum RHF. Folkehelseinstituttet foreslår i dette notatet en koordineringsplan mellom prosessene i EUnetHTA og Nye metoder, som skal opp til videre diskusjon i møtet i Bestillerforum den 29. april 2019.

Bakgrunn for saken

I møtet i Bestillerforum den 14. mai 2018 (Sak 70-18) ble det bestemt å implementere metodevurderinger fra EUnetHTA i Nye metoder. Som oppfølging i møtet i Bestillerforum RHF den 18. mars 2019 (Sak 48-19) informerte Folkehelseinstituttet om at Bestillerforum RHF har mulighet for å foreslå tema til EUnetHTA via en såkalt «Call for collaboration». Ved behov for en nasjonal metodevurdering i tillegg, det vil si med en helseøkonomisk evaluering eller mer, må det planlegges i god tid, slik at det blir gjort parallelt med at EUnetHTA-metodevurderingen utarbeides. Videre blir alle EUnetHTA-partnere i Europa bedt om å melde sin interesse når det kommer en «Call for collaboration», dersom tema for EUnetHTA-metodevurderingen er relevant for dem. I så fall må man gi tilbakemelding innen to uker at man ønsker å delta. Dette er kort frist, som vil kreve god koordinering av prosessene i Nye metoder. Det ble derfor besluttet at Folkehelseinstituttet skulle lage en prosedyre som beskriver prosess for hvordan best informere Bestillerforum RHF om metodevurderinger i regi av EUnetHTA samarbeidet.

Informasjon til Bestillerforum RHF

Som for alle leveranser til Bestillerforum RHF fra Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet håndteres metodevurderingene om relativ effekt og sikkerhet utført av EUnetHTA på vanlig måte av alle aktørene i Nye metoder.

Eventuell gjenbruk av data fra metodevurdering av relativ effekt utarbeidet av EUnetHTA forutsetter at inklusjonskriteriene (populasjon, intervensjon, komparator og utfallsmålene) er relevante for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet foretar en vurdering av dette i hvert enkelt tilfelle.

Metodevurderingene fra EUnetHTA inkluderer ikke helseøkonomiske evalueringer eller konsekvensutredninger i forhold til organisatoriske, juridiske, etiske eller sosiale konsekvenser. Det betyr at dersom man ønsker en full metodevurdering og det foreligger en metodevurdering fra EUnetHTA, vil man kunne benytte evalueringen av relativ effekt og sikkerhet fra EUnetHTA-rapporten, mens ytterlige utredning i forhold til økonomi eller annet må bestilles til Folkehelseinstituttet eller Legemiddelverket.

Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet vil oppfordre firma til å bruke data fra dokumentasjonspakken de har utarbeidet for EUnetHTA og eventuelt metodevurdering av relativ effekt utført av EUnetHTA i utarbeidelsen av dokumentasjonen for den norske metodevurderingen.

Foreslåtte implementeringsplan består av to prosessretninger, det vil si 1) Bruk av metodevurderinger produsert av EUnetHTA, og 2) Koordinering slik at bestillinger fra Nye metoder kan løses av EUnetHTA.

Forslag til prosess

1. Bruk av EUnetHTA sine metodevurderinger:

Ferdigstilte metodevurderinger fra EUnetHTA dissemineres til de relevante aktørene i Nye metoder og prosjektplaner for EUnetHTA-metodevurderinger skal foreslås som mulige tema for Nye metoder via metodevarslingsfunksjonen.

- **Ferdigstilte EUnetHTA-metodevurderinger** sendes av Folkehelseinstituttets EUnetHTA-team til sekretariatet i Nye metoder og Mednytt@fhi.no. Sekretariatet formidler disse videre til Bestillerforum RHF, som tar stilling om de er relevante og om det ev. skal bestilles en helseøkonomisk evaluering.
- **Publiserte prosjektplaner for EUnetHTA-metodevurderinger** sendes av Folkehelseinstituttets EUnetHTA-team til metodevarslingsfunksjonene enten i Legemiddelverket (Metodevarsling@legemiddelverket.no) eller i Folkehelseinstituttet (inkl. Mednytt@fhi.no), avhengig om det dreier seg om et legemiddel eller ikke-legemiddel. Legemiddelverket og Folkehelseinstituttet utarbeider i sin tur metodevarsler, som Bestillerforum RHF kan ta stilling til med hensyn til ev. bestilling av hurtig eller full metodevurdering.

2. Koordinering mellom bestillinger fra Nye metoder og produksjon av metodevurderinger i EUnetHTA:

Dersom vurdert egnet, kan bestillinger fra Bestillerforum RHF løses ved en EUnetHTA-metodevurdering ved at Bestillerforum RHF sender direkte forslag til tema via «Call for collaboration» til EUnetHTA. Bestillerforum RHF kan også respondere på «Call for collaboration» fra andre organisasjoner i EUnetHTA-samarbeidet, dersom tema vurderes som relevant.

- **Bestillerforum RHF kan selv initiere en EUnetHTA-metodevurdering.** Bestillerforum RHF sender regelmessig liste av tema vurdert egnet for en EUnetHTA-metodevurdering via sekretariatet i Nye metoder til EUnetHTA-teamet i Folkehelseinstituttet, som i sin tur sender ut en «Call for collaboration» til EUnetHTA-partnere (uavhengig om Folkehelseinstituttet eller Legemiddelverket skal bidra i den aktuelle EUnetHTA-metodevurderingen eller ikke). Dersom Bestillerforum RHF ønsker en helseøkonomisk evaluering eller utredning av andre konsekvenser knyttet til metoden, må Folkehelseinstituttet eller Legemiddelverket sørge for

at prosjekt-team med helseøkonomer og ev. andre egnede medarbeidere dannes, slik at alle delene av metodevurderingen gjøres parallelt.

- **«Call for collaboration» fra EUnetHTA-partnere må besvares innen to uker.** Når disse kommer må EUnetHTA-teamet i Folkehelseinstituttet umiddelbart sende disse via sekretariatet for Nye metoder til Bestillerforum RHF og Sykehusinnkjøp slik at de kan vurdere om relevant eller ikke. Dersom vurdert relevant, informeres EUnetHTA-teamet i Folkehelseinstituttet, som igjen videreformidler interessen. Likeledes som ved eget forslag til tema, dersom Bestillerforum RHF ønsker en helseøkonomisk evaluering eller utredning av andre konsekvenser knyttet til metoden, må Folkehelseinstituttet eller Legemiddelverket sørge for at prosjekt-team med helseøkonomer og ev. andre egnede medarbeidere dannes, slik at alle delene av metodevurderingen gjøres parallelt.

Vedlegg: To Call for collaboration

1. En av EUnetHTA-partnerne i Spania, AETS-ISCIH, ønsker å vurdere metoden **«Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnoea»**.
Er dette temaet aktuelt i Norge? Hvis ja, burde det gjøres en full metodevurdering med en helseøkonomisk evaluering (som da utføres av Folkehelseinstituttet)?
2. Fra EUnetHTA til vurdering om aktuelt av Bestillerforum RHF: «Clinical utility and diagnostic accuracy of Point-of-care Tests (POCT): D-Dimer and Troponin-T».

Vedlagt er beskrivelse av metoden og PICO. Forslaget kommer fra Ludwig Boltzmann Institut (LBI-HTA) i Østerrike. Bestillerforum RHF bes om å vurdere om metoden er aktuell i norsk setting og om en ev. helseøkonomisk vurdering eller vurdering av andre konsekvenser (ved Folkehelseinstituttet) er ønskelig.
Svar for tilbakemelding til EUnetHTA er 3. mai.

Call for Collaboration Form

Scientific Advice Unit, AETS-ISCIII, is seeking agencies interested in collaborating on “Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnoea”

Authors:

Agency's name: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-Instituto de Salud Carlos III (Spain)

Author's Name and contact details: Jesús González Enríquez
Email: jgonza@isciii.es

Juan Pablo Chalco Orrego
Email: jpchalco@isciii.es

María del Carmen Sánchez González
Email: mcsanchez@isciii.es

Iñaki Imaz Iglesia
Email: imaz@isciii.es

Project:

Proposed project title: **Hypoglossal nerve stimulation systems for treatment of obstructive sleep apnoea**

Duration: Proposed start date: **23/04/2019**
Proposed end date: **31/01/2020**

Rationale:

Obstructive sleep apnoea (OSA) is characterized by intermittent and repetitive occlusion of the upper airway that causes a decrease in the air that reaches the lungs during sleep. This blockage causes the complete interruption (apnoea) or partial (hypopnoea) of the air flow. The repeated airway obstruction during sleep carries characteristic symptomatology and increase of cardiovascular disease. The standard first-line treatment for OSA involves the application of Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) therapy during sleep. In patients with moderate to severe OSA who are non-responders, non-adherent or can not use CPAP, it may be indicated the use of hypoglossal nerve stimulation systems.

This assessment has been prioritised in our national health system to support the reimbursement decision-making process.

Calling for: One co-author and two or three dedicated reviewers

Date of call: 26/03/2019

Expressions of interest:

Until: 18/04/2019

To whom: If your agency is interested, answer to Jesús González Enríquez (jgonza@isciii.es), Juan Pablo Chalco Orrego (jpchalco@isciii.es) and Sabine Ettinger (sabine.ettinger@lbg.ac.at); and indicate which role (co-author, dedicated reviewer) your agency is interested in.

Proposed PICO Question:

Description	Project scope
Population	Adult patients with moderate to severe OSA who are non-responders, non-adherent or can not use CPAP.
Intervention	Hypoglossal nerve stimulation systems
Comparison	No stimulation treatment because standard treatment failed or can not be used Other interventions (Mandibular advancement devices, Upper airway surgery)
Outcomes	To be determined Effectiveness-related: apnoea-hypopnoea index (AHI), oxygen desaturation index (ODI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), success of the procedure, rate of complications, overall mortality and quality of life (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire FOSQ) Safety-related: procedure-related complications, intervention-specific mortality, adverse reactions.

Proposed timetable for the assessment:

The planning of the scoping phase may change depending on the availability of the assessment team during July and August.

Milestones/Deliverables	Start date	End date
Project duration	23-4-2019	31-1-2020
Scoping phase	23-4-2019	25-7-2019
Identification of manufacturers and external experts; <i>optional: identification of patients</i>	23-4-2019	8-5-2019
Scoping and development of draft Project Plan incl. preliminary PICO	23-4-2019	30-5-2019
Share the preliminary PICO with external experts (<i>and patients</i>) for comments	31-5-2019	6-6-2019
Internal Scoping e-meeting with the assessment team	7-6-2019	13-6-2019
<i>Share the preliminary PICO for comments to manufacturer(s)</i>	21-6-2019	27-6-2019
Consultation of draft Project Plan with dedicated reviewers	28-6-2019	4-7-2019
Consultation of draft Project Plan with external experts (<i>and patients</i>) and fact check by manufacturers	12-7-2019	18-7-2019
Amendment of draft Project Plan & final Project Plan available	19-7-2019	25-7-2019
Assessment phase	26-7-2019	30-1-2020
Writing first draft rapid assessment	26-7-2019	30-9-2019
Review by dedicated reviewer(s)	1-10-2019	14-10-2019
Writing second draft rapid assessment	15-10-2019	5-11-2019
Review by ≥ 2 external clinical experts and fact check by manufacturers	6-11-2019	26-11-2019
Writing third draft rapid assessment	27-11-2019	12-12-2019
Medical editing	13-12-2019	19-12-2019
Writing of final version of rapid assessment	20-12-2019	17-1-2020
Formatting	20-1-2020	24-1-2020
Final version of REA		[week from 27/01/2020 - to 31/01/2020]

Call for Collaboration Form

LBI-HTA is seeking agencies interested in collaborating on Clinical utility and diagnostic accuracy of Point-of-care Tests (POCT): D-Dimer and Troponin-T

Authors:

Agency's name: LBI-HTA

Author's Name and contact details: Judit Erdos, judit.erdos@hta.lbg.ac.at

Project:

Proposed project title: Clinical utility and diagnostic accuracy of Point-of-care Tests (POCT): D-Dimer and Troponin-T

Duration: Proposed start date 06/05/2019 – proposed end date 30/11/2019

Rationale:

Point-of-care testing (POCT) enables more rapid clinical decision making in the process of diagnosis, treatment choice and monitoring, and prognosis, as well as operational decision making and resource utilization (reduced likelihood of admissions, reduced length of stay, etc.).

Calling for: 1 Co-author and 2-3 Reviewers

Date of call: 17/04/2019

Expressions of interest:

Until: 03/05/2019

To whom: If your agency is interested, answer to [Judit Erdos](mailto:judit.erdos@hta.lbg.ac.at) judit.erdos@hta.lbg.ac.at and indicate which role (co-author, reviewer) your agency is interested in.

Proposed PICO Question 1:

Description	Project scope
Population	Patients presenting symptoms of lung embolism Patients presenting symptoms of deep vein thrombosis
Intervention	<u>D-dimer assays or tests:</u> Cleartest@ Fairmed Meditrol PreventID® etc.

Comparison	Diagnostic test accuracy: current laboratory tests Standard care
Outcomes	<u>Diagnostic accuracy:</u> Diagnostic test accuracy outcomes (e.g. sensitivity, specificity, positive predictive value) <u>Clinical utility</u> morbidity and mortality due to false negatives or false positives change in patient management e.g. change in length of stay, avoiding hospitalization safety: harms

Proposed PICO Question 2:

Description	Project scope
Population	Patients presenting symptoms of coronary heart disease or myocardial infarction
Intervention	<u>Troponin-T tests:</u> Roche Trop-T Sensitive test Meditrol Troponin I (cTnl) etc.
Comparison	Diagnostic test accuracy: current laboratory tests Standard care
Outcomes	<u>Diagnostic accuracy:</u> Diagnostic test accuracy outcomes (e.g. sensitivity, specificity, positive predictive value) <u>Clinical utility</u> morbidity and mortality due to false negatives or false positives change in patient management e.g. change in length of stay, avoiding hospitalization safety: harms

Proposed timetable for the assessment:

Milestones/Deliverables	Start date	End date
Project duration	06/05/2019	30/11/2019
Scoping phase	06/05/2019	30/06/2019
Identification of manufacturers and external experts; <i>optional: identification of patients</i>	06/05/2019	07/06/2019
Scoping and development of draft Project Plan incl. preliminary PICO	06/05/2019	17/05/2019
Share the preliminary PICO with external experts (<i>and patients</i>) for comments	17/05/2019	24/05/2019
Internal Scoping e-meeting with the assessment team	28/05/2019	31/05/2019
<i>Scoping (e-) meeting with manufacturer(s) (optional)</i>	<i>[DD/MM/YYYY]</i>	<i>[DD/MM/YYYY]</i>
<i>Send the preliminary PICO for comments (in case there is no scoping meeting planned) and the request for the completion of the Submission file template to manufacturer(s) (optional)</i>	17/05/2019	24/05/2019
Consultation of draft Project Plan with dedicated reviewers	10/06/2019	14/06/2019
Consultation of draft Project Plan with external experts (<i>and patients</i>) and fact check by manufacturers	14/06/2019	21/06/2019
Amendment of draft Project Plan & final Project Plan available	24/06/2019	28/06/2019
<i>Completion of Submission file template by manufacturer(s) + Clarifying further questions concerning draft Submission file) (optional)</i>	24/06/2019	02/08/2019
Assessment phase	01/07/2019	30/11/2019
Writing first draft rapid assessment	01/07/2019	16/08/2019
Review by dedicated reviewer(s)	19/08/2019	30/08/2019
Writing second draft rapid assessment	02/09/2019	20/09/2019
Review by ≥ 2 external clinical experts and fact check by manufacturers	20/09/2019	30/09/2019
Writing third draft rapid assessment	01/10/2019	18/10/2019
Medical editing	21/10/2019	31/10/2019
Writing of final version of rapid assessment	04/11/2019	15/11/2019
Formatting	15/11/2019	20/11/2019
Final version of REA	25/11/2019	29/11/2019