

Anmodning om vurdering av legemiddel i Nye metoder

En leverandør som ønsker et legemiddel vurdert i Nye metoder skal rette en henvendelse til sekretariatet for Nye metoder ved å bruke dette skjemaet. Ved å sende en anmodning signaliserer leverandøren at de vil sende inn dokumentasjon for vurdering av et nytt legemiddel eller en indikasjonsutvidelse for et eksisterende legemiddel.

Utfylt anmodningsskjema sendes via e-post til Nye metoder nyemetoder@helse-sorost.no.

Informasjon om Nye metoder finnes på <https://nyemetoder.no>. Kontakt sekretariatet ved spørsmål.

Anmodningen sendes tidligst ved dag 120 i vurderingsprosessen hos European Medicines Agency (EMA) for nye legemidler i normal godkjenningsprosedyre og tidligst ved dag 1 for indikasjonsutvidelser og for nye legemidler i akselerert godkjenningsprosedyre.

Hele anmodningsskjemaet skal fylles ut. Nye metoder bruker anmodningen om vurdering til å planlegge vurderingsprosessen.

Leverandøren skal på anmodningstidspunktet ha en plan for når de skal levere dokumentasjon.

Merk: Skjemaet vil bli publisert i sin helhet. Eventuell informasjon som ifølge lovverket kan unntas offentligheten kan sendes inn som vedlegg merket «unntatt offentlighet».

Innsender er klar over at skjemaet vil bli publisert i sin helhet (**Må krysses av**): ☒

1 Kontaktopplysninger	
Dato:	05.05.2023
Leverandør:	Glaxosmithkline
Navn:	Max Korman
Stilling:	Market Access Manager
Telefon:	40290778
E-post:	maxjoseph.x.korman@gsk.com
Ekstern representasjon <i>OBS: Ved ekstern representasjon, vedlegg fullmakt</i>	
Navn/virksomhet	
Telefon/e-post	

2 Legemiddelinformasjon	
Gjelder anmodningen et nytt virkestoff?	Ja
Handelsnavn	Omjjara
Generisk navn (virkestoff(er))	Momelotinib

Innehaver av markedsføringstillatelse i Norge	GlaxoSmithKline AS
ATC-kode	Ikke tilgjengelig enda
Administrasjonsform	Filmdrasjerte tabletter tas peroralt
Farmakoterapeutisk gruppe og virkningsmekanisme. <i>Skriv kort</i>	Antineoplastisk legemiddel, proteinkinasehemmer. I tillegg til hemming av JAK1 og JAK2 – slik som andre JAK-hemmere, så hemmer momelotinib også ACVR1 (også kalt ALK2) – og derfor reduserer grad av anemi. En overaktiv JAK-STAT signalering vil føre til økt inflammasjon og benmargsfibrose som igjen vil gi konstitusjonelle symptomer og forstørret mil (splenomegali). Ved å hemme JAK1 og 2 vil man kunne redusere symptomer og milstørrelse. Kronisk inflammasjon fører også til overaktivisering av ACVR1, økt nivå av hepcidin, nedregulert jernmetabolisme og derfor anemi. Ved at momelotinib hemmer ACVR1 vil det reduserer hepcidin nivået og øke serumjern- og hemoglobinnivået. Derfor har momelotinib i motsetning til andre JAK-hemmere en positiv effekt på anemi Referanser: 1. Chifotides HT, et al. J Hematol Oncol. 2022;15(1):7. 2. Verstovsek S, et al. Future Oncol. 2021;17(12):1449-1458. 3. Song MK, et al. Int J Mol Sci. 2018;19(3):898. 4. Asshoff M, et al. Blood. 2017;129(13):1823-1830. 5. Oh S, et al. Blood Adv. 2020;4(18):4282-4291.
Hvilken indikasjon gjelder anmodningen?	Endelig indikasjonsordlyd foreligger ikke. Til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose.

3 Historikk

Er legemidlet vurdert til andre indikasjoner tidligere i Nye metoder? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	Nei
Er du kjent med om andre legemidler er vurdert i Nye metoder til samme indikasjon? <i>Hvis ja, oppgi ID-nummer i Nye metoder</i>	ID2013_033 (Ruksolitinib) ID2021_140 (Fedratinib)

4 Forventet tidslinje

Prosedyrenummer for MT-saken i EMA	Ikke kjent for oss i GSK Norge.
Forventet tidspunkt (måned/år) for CHMP positive opinion i EMA	CHMP opinion forventes ved utgang av 2023. (Kilde: https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/european-medicines-agency-accepts-marketing-authorisation-application-for-momelotinib-for-the-treatment-of-myelofibrosis/)
Forventet tidspunkt (måned/år) for markedsføringstillatelse (MT) i Norge	Viser til vanlig tidslinjer mellom CHMP, CD og utstedelse av norsk MT.
Forventet tidspunkt (kvartal/år) for levering av dokumentasjon til Statens legemiddelverk <i>Tidspunkt må oppgis</i>	Tidligere vurdert faglig likeverdig. Det forventes forenklet prosess uten behov for dokumentasjon. Hvis dokumentasjon er nødvendig kan dette leveres innen 6 måneder fra MT

5 Diagnostikk og ressursbruk

Fyll inn der det er relevant

Vil anvendelse av legemidlet kreve diagnostisk test for analyse av biomarkør?	Nei
Hvilken biomarkør(er) er aktuell og hvilke publikasjoner beskriver dette?	N/A
<i>Henvis til publikasjoner</i>	N/A

Kjenner dere til om diagnostikk kan utføres i offentlig helsetjeneste eller om den må utføres av ekstern leverandør?	N/A
Kjenner dere til om innføring vil kreve etablering av annen/ny infrastruktur? <i>For eksempel tilpasset analysemaskin, digital patologi/AI-basert analyse, proteomikk, funksjonelle tester m.m.?</i>	Nei
Pre-analytiske forhold <i>F.eks. kreves biopsering, annen prøvetakning, prøveprosessering m.m.</i>	Tilsvarende dagens standardbehandling (andre JAK-hemmere) skal det gjøres en fullstendig blodcelletelling før oppstart av behandling med momelotinib, under behandlingen og ved klinisk behov.
Testutførelse: er det behov for etablering av én spesifikk test eller er biomarkør allerede etablert i helsetjenesten (f.eks. i genpanel)?	Nei
Beskrivelse av avlesning av resultat inkl. dataanalyseprogram dersom det er nødvendig.	N/A
Hvilke pasientgrupper må testes og hva er forventet andel funn som gir behandlingsmulighet?	N/A

6 Sykdommen og eksisterende behandling

Sykdomsbeskrivelse <u>Kort beskrivelse av sykdommens patofysiologi og klinisk presentasjon / symptombilde, eventuelt inkl. referanser</u>	Myelofibrose (MF) er en malign myeloproliferativ sykdom. Økt produksjon av blodceller i beinmargen fører til at beinmargen gradvis blir erstattet av bindevev (beinmargsfibrose) og mister evnen til å danne blodceller. Mangel på røde blodceller (anemi) gir symptomer som slapphet, tung pust og hjertebank. Mangel på hvite blodceller (leukopeni) gir økt risiko for infeksjoner. Mangel på blodplater (trombocytopeni) gir blødninger i slimhinner og hud. I tidlig fase av sykdommen kan det være en økt mengde blodceller, og dette disponerer for blodpropp. Stamcellene kan etter hvert begynne å danne blodceller utenfor beinmargen, som i lever og milt (ekstramedullær hematopoiese). Mange får da forstørret milt (splenomegali) og dette kan gi symptomer som vektapp, tidlig metthetsfølelse og magesmerter. Andre sykdomsrelaterte symptomer er nattesvette, hudkløe og beinsmerter. MF kan i sjeldne tilfeller transformeres til akutt myelogen leukemi (AML). Primær MF hører til gruppen myeloproliferative neoplasier, som også omfatter blant annet polycythemia vera og essensiell trombocytose. Disse beslektede sykdommene kan transformeres til MF og kalles da post-polycythemia vera MF eller post-essensiell trombocytose MF. Ved myeloproliferative neoplasier er det påvist mutasjoner i genet for Janus-kinase-2 (JAK2). Det er 50 – 60 % av pasientene med primær MF som har mutasjonen JAK2 V617F. JAK2-signalveien er viktig i hematopoetiske celler uavhengig av om JAK2-genet er mutert eller ikke. Referanse: ID2013_033 Ruxolitinib (Jakavi) – Til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose
Fagområde <u>Angi hvilket fagområde som best beskriver metoden</u>	Infeksjonssykdommer Kreftsykdommer (velg kreftområde i neste kolonne)* Lunge- og luftveissykdommer
Kreftområde <u>Hvis metoden gjelder fagområdet Kreftsykdommer, angi hvilket kreftområde som er aktuelt</u>	Bein- og bløtvevskreft Blod- beinmargs- og lymfekreft Brystkreft
Dagens behandling <u>Nåværende standardbehandling i Norge, inkl. referanse</u>	Behandlingen av myelofibrose er beskrevet i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer», utgitt av Helsedirektoratet. Anemi er vanlig ved myelofibrose, og handlingsprogram inkluderer retningslinjer for behandling av anemi ifm MF (jf. virkningsmekanismen til momelotinib). «Allogen stamcelle-transplantasjon er den eneste livsforlengende og mulig kurative behandlingen, og dette vurderes hos pasienter som er egnet for transplantasjon, hvis levetidstidene er mindre enn 5 år. For pasienter som ikke er kandidater for allogen stamcelletransplantasjon er behandlingen symptomrettet og palliativ. Til behandling av splenomegali, konstitusjonelle symptomer og/eller kontroll av trombocytose/leukocytose er hydroksyurea (HU) (hydrokyskarbamid) førstevalg til eldre pasienter som ikke er transplantasjonskandidater. Det anbefales tilbakholdenhet ved bruk av HU hos pasienter <65 år. Interferon-alfa er førstevalg til yngre pasienter som ikke er umiddelbare kandidater for transplantasjon, og pasienten bør være i tidlig fase av sykdommen. Jakavi (Ruxolitinib) kan vurderes ved symptomatisk splenomegali eller konstitusjonelle symptomer hos pasienter som ikke har tilstrekkelig nytte av konvensjonell behandling med hydroksyurea eller interferon.» * Det foreligger en åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (LIS 2207 Onkologi). I denne anbudskonkurransen blir fedratinib og ruxolitinib ansett som faglig likeverdige legemidler og sammenliknet med hverandre til behandling av myelofibrose.

Prognose <i>Beskriv prognosen med nåværende behandlingstilbud, inkl. referanse</i>	Median overlevelse for pasienter med primær MF er cirka 6 år. Forventet overlevelsen varierer veldig basert på ulike risikofaktorer og i klinikken benyttes derfor ulike prognostiske systemer (IPSS, DIPPS etc) for å predikere prognose. Pasientgruppene som er mest aktuelle for behandling med JAK-hemmer er intermedier-2- og høy-risiko pasienter. Disse viser en median forventet overlevelse på henholdsvis 4 år og 2,25 år (1). MF pasienter med alvorlig anemi har en forventet median overlevelse på 2,1 år (2). Absolutt prognosetap for pasienter med myelofibrose er tidligere vurdert til 16,2 QALY (3) Referanser: 1. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, et al. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. Blood. 2009;113(13):2895-2901.
Det nye legemidlets innplassering i behandlingsskemaet	Momelotinib har sammenlignende data mot ruxolitinib både for pasienter som er JAK naive og tidligere behandlet med ruxolitinib. Myelofibrosepasienter med anemi har et udekket medisinsk behov. I tillegg til behandling av splenomegali og myelofibrose relaterte symptomer har momelotinib vist å forbedre anemi og redusere transfusjonsbehov hos pasientgruppen i de kliniske studiene.
Pasientgrunnlag <i>Beskrivelse, insidens og prevalens av pasienter omfattet av aktuell indikasjon* i Norge, inkl. referanse.</i> <i>Antall norske pasienter antatt aktuell for ny behandling</i> <i>* Hele pasientgruppen som omfattes av aktuell indikasjon skal beskrives</i>	I Norge ble det i gjennomsnitt diagnostisert 47 nye tilfeller av primær MF per år i perioden 2012-2015 ifølge data fra Kreftregisteret. Prevalensen var 265 pasienter ved utgangen av 2016. Post-polycythemia vera MF og post-essensiell trombocytose MF er ikke inkludert i disse tallene. Referanse: ID2013_033 Ruxolitinib (Jakavi) – Til behandling av sykdomsrelatert splenomegali eller symptomer ved myelofibrose Anemi er vanlig ved myelofibrose (jf. virkningsmekanismen til momelotinib): -Ca. en tredjedel av MF pasientene er anemiske (Hb nivå <10g/dL) ved diagnosetidspunktet. -46 % av alle pasienter har behov for blodtransfusjoner innen ett år fra diagnosetidspunktet. Og utover i behandlingsforløpet vil alle pasienter bli anemiske og kunne ha behov for blodtransfusjoner. Referanser: - Chifotides HT, Bose P, Verstovsek S. Momelotinib: An emerging treatment for myelofibrosis patients with anemia. J Hematol Oncol. 2022;15(1):7. - Tefferi A, Lasho TL, Jimma T, et al. One thousand patients with primary myelofibrosis: The mayo clinic experience. Mayo Clin Proc. 2012;87(1):25-33.

7 Kan legemidlet vurderes som sammenlignbart med andre legemidler og inngå i anbud?

Er det eksisterende anbud på terapiområdet?	Ja (Onkologi 2207)
Finnes det andre legemidler med lignende virkningsmekanisme og /eller tilsvarende effekt (for samme indikasjon)?	Ja - ruxolitinib, fedratinib
Vurderer leverandøren at legemidlet er sammenlignbart med andre legemidler?	Momelotinib er vurdert faglig likeverdig og gruppert med de andre JAK-hemmere som behandler myelofibrose i Onkologi 2307. GSK Norge aksepterer denne vurderingen.

8 Studiekarakteristika for relevante kliniske studier

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Studie ID <i>Studienavn, NCT-nummer, hyperlenke</i>	GS-US-352-0101/ 2013-002707-33 (EudraCT Number) SIMPLIFY-1/NCT01969838 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01969838?term=Momelotinib&cond=Myelofibrosis&draw=2&rank=3	GS-US-352-1214/ 2013-005007-13 (EudraCT Number) SIMPLIFY-2/NCT02101268 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02101268?term=Momelotinib&cond=Myelofibrosis&draw=2&rank=4	SRA-MM8-301 MOMENTUM/NCT04173494 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04173494?term=Momelotinib&cond=Myelofibrosis&draw=2&rank=2
Studietype og -design	SIMPLIFY-1 er en multisenter, dobbeltblindet, randomisert fase III, "non-inferiority" studie av momelotinib vs ruxolitinib	SIMPLIFY-2 er en global, åpen, randomisert fase III, "superiority" studie av momelotinib versus best tilgjengelig behandling (BAT)	MOMENTUM er en global, dobbeltblindet, randomisert fase III studie av momelotinib versus danazol (2:1 randomisering)
Formål	Evaluere effekten av momelotinib versus ruxolitinib for pasienter med primær myelofibrose eller post polycythemia vera eller post essensiell trombocytomi myelofibrose (post-PV/ET MF) som ikke har mottatt behandling med JAK hemmer tidligere	Evaluere effekten av momelotinib versus best tilgjengelig behandling (BAT) for pasienter som har suboptimal respons eller hematologiske bivirkninger behandlet med ruxolitinib.	Evaluere effekten av momelotinib versus Danazol for symptomatiske og anemiske pasienter tidligere behandlet med en JAK-hemmer
Populasjon <i>Viktige inklusjons- og eksklusjonskriterier</i>	Voksne JAK-hemmer naive pasienter med en bekreftet diagnose av primær MF eller post-PV/ET MF (N=432) - Blodplater >50 × 109/L - intermedier-1, intermedier-2, eller høyrisiko sykdom	Voksne pasienter med primær MF eller post-PV/ET MF som er anemiske eller har trombocytopeni og tidligere behandlet med ruxolitinib.	Voksne pasienter med primær MF eller post-PV/ET MF som er tidligere behandlet med en JAK-hemmer og som er symptomatiske og anemiske - blodplater ≥25 × 109/L - intermedier-1, intermedier-2, eller høyrisiko

	Studie 1	Studie 2	Studie 3
Intervensjon (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Momelotinib (n=215) 200 mg én gang daglig blindet i 24 uker, etterfulgt av åpen fase med momelotinib frem til sykdomsprogresjon, leukemitransformasjon eller bivirkninger.	Momelotinib (n=104) 200 mg én gang daglig i 24 uker, etterfulgt av en utvidet fase med momelotinib frem til sykdomsprogresjon, leukemitransformasjon eller bivirkninger.	Momelotinib (n=130) 200 mg én gang daglig blindet i 24 uker, etterfulgt av en åpen fase med momelotinib frem til sykdomsprogresjon, leukemitransformasjon eller bivirkninger.
Komparator (n) <i>Dosering, doseringsintervall, behandlingsvarighet</i>	Ruksolitinib (n=217) 20 mg to ganger daglig (eller redusert etter anbefaling i SpC) blindet i 24 uker, etterfulgt av åpen fase med momelotinib uten dosereduksjon av ruksolitinib i overgangsfasen mellom de to medikamentene.	BAT administreres i forhold til behandlingsstandard og utprøvers vurdering i 24 uker. BAT gruppen ble behandlet i hovedsak med ruksolitinib (89 %), deretter hydroxyurea (23 %), og kortikosteroider (12 %). 27 % ble behandlet med ruksolitinib pluss tilleggsbehandling, vanligst var hydroxyurea (17 %), etterfulgt av kortikosteroider (12%).	Danazol (n=65) 300 mg to ganger daglig i 24 uker, deretter krysser over til åpen fase med momelotinib
Endepunkter <i>Primære, sekundære og eksplorative endepunkter, herunder definisjon, målemetode og ev. tidspunkt for måling</i>	Primært endepunkt var miltreduksjon på $\geq 35\%$ av volum målt i uke 24. Sekundære endepunkter: - total symptomskår (TSS) repons - andel uavhengig av blodtransfusjoner (TI) - andel avhengig av blodtransfusjoner (TD) - andel blodtransfusjoner Alle endepunkt målt ved 24 uker	Primært endepunkt var miltreduksjon på $\geq 35\%$ av volum målt i uke 24. Sekundære endepunkter: - total symptomskår (TSS) repons - andel uavhengig av blodtransfusjoner (TI) - andel avhengig av blodtransfusjoner (TD) - andel blodtransfusjoner Alle endepunkt målt ved 24 uker	Primært endepunkt var total symptomskår (TSS) respons ved uke 24 Sekundære endepunkter: - andel uavhengig av blodtransfusjoner (TI) - SRR (milt repons) $\geq 25\%$ og $\geq 35\%$ - Gjennomsnittlig endring fra baseline TSS - andel blodtransfusjoner Alle endepunkt målt ved 24 uker
Relevante subgruppeanalyser <i>Beskrivelse av ev. subgruppeanalyser</i>			
Oppfølgingstid <i>Hvis pågående studie, angi oppfølgingstid for data som forventes å være tilgjengelige for vurderingen i Legemiddelverket samt den forventede/planlagte samlede oppfølgingstid for studien</i>	Studien var ferdigstilt i mai 2019	Studien var ferdigstilt i april 2019	Dataanalyse fra 3. desember 2021, som var 24 uker etter siste pasient ble randomisert.
Tidsperspektiv resultater <i>Pågående eller avsluttet studie? Tilgjengelige og fremtidige datakutt</i>	Endelig analyse er publisert, se nedenfor	Endelig analyse er publisert, se nedenfor	Endelig analyse er publisert, se nedenfor
Publikasjoner <i>Tittel, forfatter, tidsskrift, årstall. Ev. forventet tidspunkt for publikasjon</i>	SIMPLIFY-1: A Phase III Randomized Trial of Momelotinib Versus Ruxolitinib in Janus Kinase Inhibitor-Naïve Patients With Myelofibrosis. Mesa et al. J Clin Oncol 2017; 35:3844-3850. Symptomatic benefit of momelotinib in patients with myelofibrosis: Results from the SIMPLIFY phase III studies. Mesa et al. Cancer Medicine. 2023;00:1–13.	Momelotinib versus best available therapy in patients with myelofibrosis previously treated with ruxolitinib (SIMPLIFY 2): a randomised, open-label, phase 3 trial. Harrison et al. Lancet Haematol 2018; 5: e73–81.	Momelotinib versus danazol in symptomatic patients with anaemia and myelofibrosis (MOMENTUM): results from an international, double-blind, randomised, controlled, phase 3 study. Verstovsek et al. Lancet 2023; 401: 269–80

9 Igangsatte og planlagte studier

Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet innenfor samme indikasjon som kan gi ytterligere informasjon i fremtiden? <i>Hvis ja, oppgi forventet tidspunkt</i>	Nei
Er det pågående eller planlagte studier for legemidlet for andre indikasjoner?	Nei

10 Forventet helseøkonomisk dokumentasjon

Angi informasjon om den forventede helseøkonomiske analysen

Type helseøkonomisk analyse <i>F.eks. kostnad-per-QALY analyse eller kostnadsminimeringsanalyse (Begrunn forslaget)</i>	Forventes kun prisnotat (jf. ny prosess for tidlig vurdering av sammenlignbarhet).
Pasientpopulasjonen som den helseøkonomiske analysen baseres på, herunder eventuelle subgrupper. <i>Grunnanalysen (basecase) skal omfatte hele pasientpopulasjonen omfattet av ansøkt indikasjon.</i>	N/A
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for relativ effekt? <i>(H2H studie, ITC, konstruert komparatorarm)</i>	N/A (men foreligger H2H vs. dagens standardbehandling)
Hvilken dokumentasjon skal ligge til grunn for helserelatert livskvalitet?	N/A (sykdomsspesifikk helserelatert livskvalitet data foreligger i de kliniske studiene)
Forventet legemiddelbudsjett i det året med størst budsjettvirkning i de første fem år.	Legemiddelbudsjettet er ikke forventet økt som følge av innføring av momelotinib grunnet pågående anbud og momelotinibs forventede plass i behandlingsalgoritmen.

11 Aktuelt for FINOSE?

Kan legemidlet være aktuelt for utredning i FINOSE (ja/nei) <i>Dersom nei, hvorfor ikke?</i>	Nei Viser til pågående anbud og forventet forenklet prosess.
---	---

12 Andre relevante opplysninger <i>Opplys om andre forhold som Nye metoder bør være oppmerksomme på.</i>	
Angi eventuelle konkrete spørsmål eller emner som ønskes drøftet med Nye metoder før innsending av dokumentasjon.	Dersom forventet forenklet prosess ikke implementeres i Nye metoder, eller saken vurderes annerledes enn forespeilet her, ber vi om mulighet for dialog om dokumentasjonskrav i forkant av bestilling.
Har dere vært i kontakt med klinikere ved norske helseforetak om dette legemidlet/indikasjonen? Ja/nei Hvis ja, hvem har dere vært i kontakt med og hva har de bidratt med? <i>(Relevant informasjon i forbindelse med rekruttering av fageksperter i Nye metoder)</i>	Ja GSK har vært i kontakt med Hoa Tran (Helse Sør-Øst) og Eivind Galteland (Helse Sør-Øst). De har bidratt med informasjon om sykdomsområdet og behandlingspraksis i Norge.
Anser leverandør at det kan være spesielle forhold ved dette legemidlet som gjør at en innkjøpsavtale ikke kan basere seg på flat rabatt for at legemidlet skal kunne oppfylle prioriteringskriteriene (ja/nei)? Hvis ja, skal eget skjema fylles ut og sendes nyelegemidler@sykehusinnkjop.no samtidig med at dokumentasjon sendes til Statens legemiddelverk for metodevurdering. Informasjon og skjema: https://sykehusinnkjop.no/informasjon-og-opplering#rammeverk-for-alternative-prisavtaler	Nei
Andre relevante opplysninger?	Nei