

Monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling

16.05.2024

A 20x20 grid of dots on a black background. The dots are arranged in a regular pattern, with some dots highlighted in red. The red dots are located at the following coordinates (row, column) starting from the top-left: (0,0), (0,1), (0,2), (0,3), (0,4), (0,5), (0,6), (0,7), (0,8), (0,9), (0,10), (0,11), (0,12), (0,13), (0,14), (0,15), (0,16), (0,17), (0,18), (0,19), (1,0), (1,1), (1,2), (1,3), (1,4), (1,5), (1,6), (1,7), (1,8), (1,9), (1,10), (1,11), (1,12), (1,13), (1,14), (1,15), (1,16), (1,17), (1,18), (1,19), (2,0), (2,1), (2,2), (2,3), (2,4), (2,5), (2,6), (2,7), (2,8), (2,9), (2,10), (2,11), (2,12), (2,13), (2,14), (2,15), (2,16), (2,17), (2,18), (2,19), (3,0), (3,1), (3,2), (3,3), (3,4), (3,5), (3,6), (3,7), (3,8), (3,9), (3,10), (3,11), (3,12), (3,13), (3,14), (3,15), (3,16), (3,17), (3,18), (3,19), (4,0), (4,1), (4,2), (4,3), (4,4), (4,5), (4,6), (4,7), (4,8), (4,9), (4,10), (4,11), (4,12), (4,13), (4,14), (4,15), (4,16), (4,17), (4,18), (4,19), (5,0), (5,1), (5,2), (5,3), (5,4), (5,5), (5,6), (5,7), (5,8), (5,9), (5,10), (5,11), (5,12), (5,13), (5,14), (5,15), (5,16), (5,17), (5,18), (5,19), (6,0), (6,1), (6,2), (6,3), (6,4), (6,5), (6,6), (6,7), (6,8), (6,9), (6,10), (6,11), (6,12), (6,13), (6,14), (6,15), (6,16), (6,17), (6,18), (6,19), (7,0), (7,1), (7,2), (7,3), (7,4), (7,5), (7,6), (7,7), (7,8), (7,9), (7,10), (7,11), (7,12), (7,13), (7,14), (7,15), (7,16), (7,17), (7,18), (7,19), (8,0), (8,1), (8,2), (8,3), (8,4), (8,5), (8,6), (8,7), (8,8), (8,9), (8,10), (8,11), (8,12), (8,13), (8,14), (8,15), (8,16), (8,17), (8,18), (8,19), (9,0), (9,1), (9,2), (9,3), (9,4), (9,5), (9,6), (9,7), (9,8), (9,9), (9,10), (9,11), (9,12), (9,13), (9,14), (9,15), (9,16), (9,17), (9,18), (9,19), (10,0), (10,1), (10,2), (10,3), (10,4), (10,5), (10,6), (10,7), (10,8), (10,9), (10,10), (10,11), (10,12), (10,13), (10,14), (10,15), (10,16), (10,17), (10,18), (10,19), (11,0), (11,1), (11,2), (11,3), (11,4), (11,5), (11,6), (11,7), (11,8), (11,9), (11,10), (11,11), (11,12), (11,13), (11,14), (11,15), (11,16), (11,17), (11,18), (11,19), (12,0), (12,1), (12,2), (12,3), (12,4), (12,5), (12,6), (12,7), (12,8), (12,9), (12,10), (12,11), (12,12), (12,13), (12,14), (12,15), (12,16), (12,17), (12,18), (12,19), (13,0), (13,1), (13,2), (13,3), (13,4), (13,5), (13,6), (13,7), (13,8), (13,9), (13,10), (13,11), (13,12), (13,13), (13,14), (13,15), (13,16), (13,17), (13,18), (13,19), (14,0), (14,1), (14,2), (14,3), (14,4), (14,5), (14,6), (14,7), (14,8), (14,9), (14,10), (14,11), (14,12), (14,13), (14,14), (14,15), (14,16), (14,17), (14,18), (14,19), (15,0), (15,1), (15,2), (15,3), (15,4), (15,5), (15,6), (15,7), (15,8), (15,9), (15,10), (15,11), (15,12), (15,13), (15,14), (15,15), (15,16), (15,17), (15,18), (15,19), (16,0), (16,1), (16,2), (16,3), (16,4), (16,5), (16,6), (16,7), (16,8), (16,9), (16,10), (16,11), (16,12), (16,13), (16,14), (16,15), (16,16), (16,17), (16,18), (16,19), (17,0), (17,1), (17,2), (17,3), (17,4), (17,5), (17,6), (17,7), (17,8), (17,9), (17,10), (17,11), (17,12), (17,13), (17,14), (17,15), (17,16), (17,17), (17,18), (17,19), (18,0), (18,1), (18,2), (18,3), (18,4), (18,5), (18,6), (18,7), (18,8), (18,9), (18,10), (18,11), (18,12), (18,13), (18,14), (18,15), (18,16), (18,17), (18,18), (18,19), (19,0), (19,1), (19,2), (19,3), (19,4), (19,5), (19,6), (19,7), (19,8), (19,9), (19,10), (19,11), (19,12), (19,13), (19,14), (19,15), (19,16), (19,17), (19,18), (19,19).

Innhold

INNHold.....	2
ORDLISTE	3
METODEVURDERING AV ID2023_079.....	4
Metode	4
Bakgrunn.....	6
Klinisk dokumentasjon	9
DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet	14
REFERANSER	16
APPENDIKS 1: LOGG.....	18
APPENDIKS 2: HVA ER EN METODEVURDERING?	20

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
BCMA	B-cellemodningsantigen
CR	Komplett respons
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DOR	Responsvarighet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
HMAS	Autolog stamcellestøtte
MT	Markedsføringstillatelse
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
R-ISS	Revised Multiple Myeloma International Staging System
sCR	Stringent komplett respons

Metodevurdering av ID2023_079

Metode

Metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemidlet Elrexfio (elranatamab).

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har kvalitativt vurdert prioriteringskriteriene nytte og alvorlighet ved bruk av elranatamab som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling, samt usikkerhet i dokumentasjonsgrunnlaget. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at elranatamab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse (MT). DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Pfizer AS, godkjent preparatomtale og annen offentlig tilgjengelig dokumentasjon om elranatamab.

Elranatamab fikk en betinget MT 07.12.2023, som forplikter MT-innehaver til å levere komplette data i etterkant av godkjenningen. Dataene som skal leveres inkluderer den endelige studierapporten fra den pivotale MT-studien (MagnostisMM-3), samt bekreftende data fra en åpen, randomisert, fase III-studie (MagnostisMM-5), der effekt og sikkerhet av elranatamab monoterapi eller elranatamab i kombinasjon med daratumumab blir sammenliknet med kombinasjonen daratumumab, pomalidomid og deksametason (DPd) hos pasienter med residiverende og refraktær myelomatose etter 1-3 tidligere behandlinger (inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer). Forfallsdato for disse forpliktelsene er henholdsvis mars 2025 og juni 2027 (1).

Pfizer har sendt inn en oppsummering av effekt- og sikkerhetsdata fra den ukontrollerte, pivotale kliniske studien som lå til grunn for MT (MagnostisMM-3).

Det har tidligere blitt utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse av legemidlet teklistamab (Tecvayli) «*til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling*» (ID2022_113).

Beslutningsforum for nye metoder besluttet 28.08.2023 at metoden ikke innføres for denne indikasjonen. Etter anmodning om en revurdering, ble det igjen besluttet av Beslutningsforum for nye metoder 12.02.2024 at metoden ikke innføres for denne indikasjonen (2).

Det foreligger en åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (2407 Onkologi), i regi av Sykehusinnkjøp HF (3). Her angis det at bl.a. elranatamab og teklistamab til behandling av myelomatose vil inngå i en sammenlikningsgruppe når det foreligger konkurranse blant innførte legemidler.

Tabell 1: Oversikt over metodevurderingen (ID2023_079)

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_079: Det er ikke etablert et kostnadsnivå som er i et rimelig forhold til nytte for denne legemiddelgruppen, og det er derfor behov for en metodevurdering. Beslutning: En forenklet metodevurdering med en vurdering av effekt og sikkerhet gjennomføres ved Statens legemiddelverk (nå DMP) for elranatamab (Elrexio) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose, som har mottatt minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.
Legemiddelfirma	Pfizer AS
Preparat	Elrexio
Virkestoff	Elranatamab
ATC-kode	L01F X32
Aktuell indikasjon	Elrexio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Ikke relevant - nytt virkestoff.
Virkningsmekanisme	Elranatamab er et bispesifikt T-celleaktiverende antistoff som binder seg til to mål samtidig: et protein kalt B-cellemodningsantigen (BCMA), som er til stede på overflaten av plasmaceller, plasmablaste og myelomatoseceller; og et protein kalt CD3, som finnes på T-celler. T-celler inngår som del av immunsystemet vårt og er ansvarlige for å ødelegge unormale celler. Elranatamab-aktiverte T-celler fører til frigjøring av proinflammatoriske cytokiner og resulterer i lysing av myelomatoseceller, med påfølgende død.
Dosering	Elrexio skal administreres via subkutan injeksjon av helsepersonell. Anbefalt doseringsplan i henhold til godkjent preparatomtale er opptrappingsdoser på 12 mg elranatamab på dag 1 og 32 mg elranatamab på dag 4, etterfulgt av en full behandlingsdose på 76 mg per uke (dag 1) fra uke 2 til uke 24. Hos pasienter som har fått minst 24 ukers behandling og som har oppnådd respons, bør doseringsintervallet fra uke 25 og utover gå over til annenhver uke. Det er i preparatomtalen ikke anbefalt å redusere dosen av Elrexio. Doseutsettelser kan være nødvendig for å håndtere toksisitet.

	Behandlingen krever dessuten forbehandling for å redusere forekomsten og alvorlighetsgraden av alvorlige reaksjoner (inkludert cytokinfrigjørings-syndrom [CRS] og immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom [ICANS]). Behandlingen bør fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☐ Nei ☒
Kommentar	En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av virkestoff til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Bakgrunn

Sykdom

Myelomatose (multiple myelomer, beinmargskreft) er en malign kreftform som først og fremst forekommer hos eldre. Median alder ved diagnostidspunktet var 72 år for perioden 2018-2022. Færre enn 2 % av pasientene er under 40 år ved diagnostisering, og ca. 15 % av pasientene er under 60 år. Sykdommen kjennetegnes av ukontrollert vekst av plasmaceller i beinmargen og overproduksjon av monoklonalt immunoglobulin. Årsaken til sykdommen er ukjent. Symptomer kan variere etter hvor langt sykdommen har utviklet seg, og første fase av sykdommen er som regel symptomfri/-fattig. Etter hvert tilkommer symptomer som blodmangel (anemi), bein-/skjelettsmerter (ofte i nedre del av rygg og i ribbein), ev. med patologisk fraktur, hyperkalsemi, nyresvikt, økt infeksjonstendens (granulocytopeni) og blødningstendens (trombocytopeni), og senere generell beinmargssvikt. Sykdomsutviklingen er snikende med endeorganskade som inntreffer over år. Sykdommen forekommer noe hyppigere hos menn enn hos kvinner (M:F ratio 1,5) (4-6).

Pasientanslag

Om lag 3 300 personer lever med diagnosen myelomatose i Norge (per 31.12.2022), og i 2022 ble det diagnostisert 578 nye tilfeller i Norge, hvorav 318 var menn og 260 var kvinner (4).

Antall pasienter som er aktuelle for behandling med elranatamab er estimert av Pfizer, og er basert på følgende antakelser:

- Det antas at ca. 160 pasienter vil være trippелеkspnerte og kvalifisere for behandling i 4. linje.
- En andel av disse pasientene vil motta annen standardbehandling.
- Ca. 20 pasienter per år vil inngå i kliniske studier.

Basert på disse antakelsene har Pfizer estimert at ca. 40 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med elranatamab, i henhold til godkjent indikasjon, det første året etter innføring i norsk klinisk praksis. Det er usikkerhet knyttet til pasientantallet videre fram i tid, men det antas at elranatamab i økende grad vil fortrenge dagens standardbehandling og at antall pasienter vil øke opp til ca. 65 pasienter per år i det femte budsjettåret etter innføring i Norge.

I en tidligere metodevurdering av teklistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger (ID2022_113), ble det også anslått at ca. 65 pasienter ville være aktuelle for behandlingen per år i Norge (7).

Til sammenlikning ble det i forbindelse med den tidligere metodevurderingen av legemidlet melfalanflufenamid i kombinasjon med deksametason anslått at maksimalt 20-40 pasienter ville kunne være aktuelle for behandlingen årlig i Norge (ID2021_145) (8). Det bemerkes imidlertid at elranatamab ikke har samme begrensning i bruk som den som gjelder for melfalanflufenamid (dvs. for pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon bør tiden til progresjon være minst 3 år etter transplantasjon). Sistnevnte forhold vil begrense pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med kombinasjonen melfalanflufenamid/deksametason sammenliknet med populasjonen som er aktuell for behandling med elranatamab, der den godkjente indikasjonen ellers er sammenfallende mellom de to behandlingene (dvs. voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling).

Basert på ovennevnte forhold, antar DMP at om lag 65 pasienter vil kunne være aktuelle for behandling med elranatamab årlig i Norge, i henhold til godkjent indikasjon.

Dagens behandling

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer fra Helsedirektoratet, sist oppdatert i april 2024 (9). Myelomatose behandles i all hovedsak medikamentelt, og ettersom myelomatose i de fleste tilfeller er uhelbredelig, er hensikten med behandlingen å bremse sykdommen, lindre symptomer, bedre livskvaliteten og forlenge overlevelsen (6, 10).

Myelomatose kjennetegnes av stadige tilbakefall av sykdommen, til tross for god respons på behandling som induserer remisjon. Ved sykdomsprogresjon initieres nye behandlingslinjer, som ofte gir gradvis kortere varighet på sykdomsremisjonen som oppnås, og som etter hvert resulterer i at pasienten blir refraktær overfor behandlingene som administreres.

Anbefalt førstelinjebehandling for pasienter under 70 år, samt utvalgte pasienter med høy motivasjon over 70 år, er høydosert kjemoterapi med autolog stamcellestøtte (HMAS), med mindre det foreligger kontraindikasjoner for dette (f.eks. betydelig komorbiditet). Som induksjonsbehandling benyttes kombinasjonsbehandling med bortezomib, lenalidomid og deksametason (VRd). I det nasjonale handlingsprogrammet er kombinasjonsbehandling med daratumumab, bortezomib, talidomid og deksametason (Dara-VTd) angitt som et mulig behandlingsalternativ, men denne kombinasjonen er besluttet ikke innført av Beslutningsforum for nye metoder (26.04.2021) (ID2019_078) (11). For pasienter som ikke er aktuelle for HMAS (pasienter over 70 år eller med betydelig komorbiditet) er førstevalget VRd. I det nasjonale handlingsprogrammet er kombinasjonsbehandling med daratumumab, lenalidomid og deksametason (DRd) omtalt som den beste behandlingen. Metodevurderingen ble ferdig i februar 2023, og denne kombinasjonsbehandlingen er fortsatt i en prisforhandlingsprosess i systemet NyeMetoder og beslutning foreligger ikke p.t. (ID2019_079) (12). Ved tilbakefall av sykdom etter første behandlingslinje anbefaler retningslinjene at behandlingen tilpasses den enkelte pasient, basert på blant annet pasientens alder, funksjonsstatus, komorbiditeter, tidligere behandlinger og legemidlenes bivirkningsprofil (toksisitet). Når pasienter er refraktære for enkeltlegemidler utelukkes disse ved valg av nytt behandlingsregime. Triplettregimer foretrekkes framfor dublettregimer. Aktuelle legemidler benyttes sammen i en lang rekke

ulike kombinasjoner (9). Legemiddelklasser som er aktuelle for bruk i ulike behandlingsregimer ved tilbakefall er vist i Tabell 2.

Tabell 2: Legemiddelklasser til behandling av myelomatose

Klasse	Virkestoff
Proteasomhemmere	Bortezomib, iksazomib, karfilzomib
Immunmodulerende legemidler	Lenalidomid, pomalidomid, talidomid
Monoklonale antistoffer (mAb)	Daratumumab (CD-38), elotuzumab (SLAMF7), isatuksimab (CD-38)
Histondeacetylase (HDAC)-hemmere	Panobinostat
Kortikosteroider	Deksametason, prednisolon
Alkylerende kjemoterapier	Bendamustin, melfalan, syklofosfamid

Plassering av elranatamab i behandlingsalgoritmen

Tilbakefallsbehandling ved myelomatose er krevende, og tilpasses den enkelte pasient basert på en rekke ulike faktorer. For pasienter som er trippeleksponert (slik som er tilfelle i denne metodevurderingen) er behandlingstilbudet mer begrenset. Kompleksiteten både i medikamentkombinasjoner og antall behandlingssekvenser gjør at det likevel vil være flere mulige behandlingsalternativer også for disse pasientene. Det nasjonale handlingsprogrammet anbefaler kombinasjonen pomalidomid/deksametason som førstevalg i 4. linje (9). Pasientfaktorer, sykdomskarakteristika og tidligere behandlingsmønster vil imidlertid være styrende for behandlingsvalget, og betydelig heterogenitet i disse tilsier at behandlingsvalget i mange tilfeller vil være mere komplekst.

Både elranatamab og teklistamab er indisert (har MT) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Det betyr at begge legemidlene vil være aktuelle som behandlingsalternativ fra 4. linje. Elranatamab og teklistamab har videre tilsvarende virkningsmekanismer; begge er bispesifikke T-celleaktiverende antistoff rettet mot CD3-reseptoren (uttrykkes på overflaten til T-celler), og B-cellemodningsantigenet (BCMA) (uttrykkes på overflaten til maligne myelomatoseceller, senstadium B-celler og plasmaceller).

Det foreligger en åpen anbudskonkurranse om levering av legemidler til behandling av kreftsykdommer (2407 Onkologi), i regi av Sykehusinnkjøp HF (3). Her angis det at bl.a. elranatamab og teklistamab til behandling av myelomatose vil inngå i en sammenligningsgruppe når det foreligger konkurranse blant innførte legemidler. Dette er basert på en faglig vurdering av sammenliknbarhet (effekt og bivirkninger) for hovedparten av pasientpopulasjonen som er aktuelle for slik behandling, og er foretatt av onkologisk spesialistgruppe tilknyttet Sykehusinnkjøp.

Klinisk dokumentasjon

EMA har vurdert at elranatamab som monoterapi har en nytte som overstiger risikoen ved bruk (1), og EU-kommisjonen har innvilget betinget markedsføringstillatelse til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende legemiddel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling.

Hovedstudien som ligger til grunn for EMAs vurdering er MagnestisMM-3-studien. Oversikt over studien er presentert i Tabell 3 og hovedresultater er oppsummert under. Studien pågår fortsatt, med estimert avslutning i desember 2025 (ifølge opplysninger på nettsiden til ClinicalTrials.gov).

Tabell 3: Oversikt over hovedstudien som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MagnetisMM-3), oppsummert fra preparatomtalen (13) og EMAs vurderingsrapport (1)

Studiedesign	Åpen, ikke-randomisert, internasjonal, multisenter, fase II-studie
Pasientpopulasjon	Menn og kvinner ≥ 18 år med residiverende eller refraktær myelomatose. Refraktære mot minst én proteasomhemmer, ett immunmodulerende middel og ett monoklonalt anti-CD38-antistoff, og vist sykdomsprogresjon enten under eller etter (innen 60 dager) siste behandling. Målbar sykdom i henhold til IMWG (International Myeloma Working Group)-kriteriene ved inklusjon. ECOG-status ≤ 2 . Adekvat beinmargs-, nyre- og leverfunksjon, samt venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon ≥ 40 % ved baseline. n=123 (pivotal kohort A; ikke tidligere fått BCMA-rettet behandling).
Intervensjon	Elranatamab (monoterapi) administrert subkutant, i opptrappingsdoser på 12 mg på dag 1 og 32 mg på dag 4 av behandlingen, etterfulgt av den første fulle behandlingsdosen med elranatamab 76 mg på dag 8 av behandlingen. Deretter fikk pasientene 76 mg én gang i uken. Etter 24 uker ble doseringsintervallet endret fra hver uke til annenhver uke hos pasienter som oppnådde en IMWG-responskategori på delvis respons eller bedre, og hvor responsen vedvarte i minst 2 måneder.
Komparator	Ingen
Utfallsmål	Primær: - Objektiv responsrate (ORR), vurdert av BICR og basert på IMWG-kriteriene; definert som andel pasienter som oppnår stringent komplett respons (sCR), komplett respons (CR), svært god partiell respons (VGPR) eller partiell respons (PR) som beste bekreftede respons. Det var en rekke sekundære effektendepunkter, bl.a.: - Responsvarighet (DOR) - Progresjonsfri overlevelse (PFS) - Totaloverlevelse (OS)
Sikkerhet	Et viktig sekundært endepunkt i studien var å evaluere sikkerhet og tolerabilitet av behandlingen.

BICR: blinded independent central review; IMWG: International Myeloma Working Group

Resultater - Effekt:

Pivotal kohort A er pasientpopulasjonen som er av særlig interesse for denne metodevurderingen. Pasienter i denne kohorten hadde ikke tidligere mottatt behandling rettet mot B-cellemodningsantigenet (BCMA). Blant de 123 pasientene som ble behandlet i pivotal kohort A, var medianalderen 68 år (variasjonsbredde: 36-89), hvorav 19,5 % av pasientene var 75 år eller eldre. Det var 44,7 % kvinner og 55,3 % menn. Sykdomsstadiet (R-ISS) ved studieinkludering var 22,8 % i stadium I, 55,3 % i stadium II og 15,4 % i stadium III. Mediantid fra første myelomatosediagnose til inkludering i studien var 72,9 måneder (variasjonsbredde: 16-228). Pasientene hadde i median fått 5 tidligere behandlingslinjer (variasjonsbredde: 2-22), hvorav 96,0 % hadde fått ≥ 3 tidligere behandlingslinjer. 96,7 % av pasientene var trippelklasserefraktære, og 95,9 % var refraktære mot siste behandlingslinje. 68,3 % av pasientene hadde fått tidligere autolog stamcelletransplantasjon, og 5,7 % hadde fått tidligere allogen stamcelletransplantasjon. 25,2 % av pasientene hadde høyrisiko-cytogenetikk og 31,7 % av pasientene hadde ekstramedullær sykdom (tilstedeværelse av plasmacytom med en bløtvevskomponent) ved baseline.

Effektresultatene var basert på responsrate og responsvarighet (DOR), og effektresultater fra pivotal kohort A er vist i Tabell 4. Median oppfølgingstid fra første dose for respondere var 15,2 måneder (variasjonsbredde: 2,4-24,2).

Tabell 4: Effektresultater fra MagnetisMM-3 i pivotal kohort A (13)

	Pasienter som ikke hadde fått tidligere BCMA-behandling (pivotal kohort A)
	Alle behandlede (N = 123)
Objektiv responsrate (ORR: sCR+CR+VGPR+PR), n (%) (95 % KI)	75 (61,0 %) (51,8; 69,6)
Stringent komplett respons (sCR)	19 (15,4 %)
Komplett respons (CR)	25 (20,3 %)
Svært god delvis respons (VGPR)	25 (20,3 %)
Delvis respons (PR)	6 (4,9 %)
Total responsrate (sCR+CR), n (%) (95 % KI)	44 (35,8 %) (27,3; 44,9)
Tid til første respons (måneder)	
Antall med respons	75
Median	1,22
Variasjonsbredde	(0,9; 7,4)
Responsvarighet (DOR) (måneder)	
Antall med respons	75
Median (95 % KI)	IE (IE, IE)
Frekvens ved 6 måneder (95 % KI)	89,1 (79,5; 94,4)
Frekvens ved 9 måneder (95 % KI)	80,7 (69,5; 88,1)
Frekvens ved 12 måneder (95 % KI)	74,3 (62,3; 83,0)
Frekvens ved 15 måneder (95 % KI)	70,8 (58,2; 80,2)
MRD-negativitetsrate^a hos pasienter som oppnår CR eller sCR og kan utredes for MRD (29 av de 44 pasientene som oppnådde CR/sCR, kunne utredes for MRD)	
n (%)	26 (89,7 %)
95 % KI (%)	(72,7; 97,8)

Forkortelser: KI = konfidensintervall; IE = ikke estimerbar; MRD = minimal restsykdom (minimal residual disease).

a. Ved terskelverdi 10^{-5} , nestegenerasjons sekvensering clonoSEQ-analyse (Adaptive Biotechnologies).

Blant pasientene som ikke tidligere hadde fått BCMA-rettet behandling (pivotal kohort A), var ORR på 61 % (variasjonsbredde: 51,8-69,6), og 35,8 % av pasientene (variasjonsbredde: 27,3-44,9) oppnådde komplett respons (CR) eller stringent komplett respons (sCR). 29 av de 44 pasientene som oppnådde CR/sCR kunne utredes for minimal restsykdom (*minimal residual disease*; MRD), og en stor andel av disse hadde MRD-negativ sykdom (89,7 %) (variasjonsbredde: 72,7-97,8 %). Blant pasientene med respons (n=75) var mediantid til første respons 1,22 måneder (variasjonsbredde: 0,9-7,4). Median responsvarighet (DOR) var ikke estimerbar ved analysetidspunktet, men 70,8 % (variasjonsbredde: 58,2-80,2) av pasientene var i respons ved 15 måneder.

Resultater - Bivirkninger:

Bivirkningene rapportert i MagnetisMM-3-studien ved anbefalt doseringsregime er presentert i Tabell 5. Antallet (n=183) inkluderer 64 pasienter som tidligere hadde fått BCMA-rettet behandling med antistoff-konjugat (ADC) eller kimær antigenreseptor [CAR] T-celleterapi (støttende kohort B). Median varighet av behandlingen var 4,1 måneder (variasjonsbredde: 0,03-20,3). Sikkerhetsdataene for elranatamab ble også evaluert i hele den behandlede populasjonen (n=265), og ingen ytterligere bivirkninger ble identifisert.

De vanligste bivirkningene er cytokinfrigjøringssyndrom (CRS) (57,9 %), anemi (54,1 %), nøytropeni (44,8 %), fatigue (44,3 %), infeksjon i øvre luftveier (38,8 %), reaksjon på injeksjonsstedet (38,3 %), diaré (37,7 %), pneumoni (37,2 %), trombocytopeni (36,1 %), lymfopeni (30,1 %), nedsatt appetitt (26,8 %), pyreksi (27,3 %), utslett (26,2 %), artralgi (25,1 %), hypokalemi (23,0 %), kvalme (21,3 %) og tørr hud (21,3 %).

Alvorlige bivirkninger er pneumoni (30,6 %), sepsis (15,3 %), CRS (12,6 %), anemi (5,5 %), infeksjon i øvre luftveier (4,9 %), urinveisinfeksjon (3,3 %), febril nøytropeni (2,7 %), dyspné (2,2 %) og pyreksi (2,2 %).

For utfyllende informasjon om sikkerheten knyttet til behandling med elranatamab henvises det til preparatomtalen til Elrexfio (13).

Tabell 5: Bivirkninger hos myelomatosepasienter behandlet med elranatamab i MagnetisMM-3-studien ved anbefalt dose (13)

Organklassesytem	Bivirkning	Frekvens (alle grader)	N = 183	
			Alle alvorlighets- grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Pneumoni ^a	Svært vanlige	37,2	24,6
	Sepsis ^b	Svært vanlige	18,0	12,6
	Infeksjon i øvre luftveier	Svært vanlige	38,8	5,5
	Urinveisinfeksjon	Svært vanlige	12,6	4,4
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni	Svært vanlige	44,8	43,2
	Anemi	Svært vanlige	54,1	42,6
	Trombocytopeni	Svært vanlige	36,1	26,2
	Lymfopeni	Svært vanlige	30,1	27,9
	Leukopeni	Svært vanlige	17,5	12,6
	Febril nøytropeni	Vanlige	2,7	2,7
Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigørings- syndrom	Svært vanlige	57,9	0,5
	Hypogamma- globulinemi	Svært vanlige	14,2	2,7
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt	Svært vanlige	26,8	1,1
	Hypokalemi	Svært vanlige	23,0	8,7
	Hypofosfatemi	Vanlige	6,6	0,5
Nevrologiske sykdommer	Perifer nevropati ^c	Svært vanlige	15,8	1,1
	Hodepine	Svært vanlige	19,1	0
	Immuneffektor- celle-assosiert nevrotoksisitets- syndrom (ICANS)	Vanlige	3,3	1,1
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné	Svært vanlige	19,1	4,9
Gastrointestinale sykdommer	Diaré	Svært vanlige	37,7	1,1
	Kvalme	Svært vanlige	21,3	0
Hud- og underhudssykdommer	Utslett ^d	Svært vanlige	26,2	0
	Tørr hud	Svært vanlige	21,3	0
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi	Svært vanlige	25,1	1,6

Organklasser	Bivirkning	Frekvens (alle grader)	N = 183	
			Alle alvorlighets- grader (%)	Grad 3 eller 4 (%)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjon på injeksjonsstedet	Svært vanlige	38,3	0
	Pyreksi	Svært vanlige	27,3	3,3
	Fatigue	Svært vanlige	44,3	6,0
Undersøkelser	Økte transaminaser	Svært vanlige	16,9	5,5

- Pneumoni omfatter lungebetennelse, covid-19-lungebetennelse, bronkopulmonal aspergillose, bakteriell infeksjon i nedre luftveier, virusinfeksjon i nedre luftveier, pneumocystis jirovecii-lungebetennelse, adenoviral lungebetennelse, bakteriell lungebetennelse, cytomegalovirus-lungebetennelse, fungal lungebetennelse, influensalungebetennelse, pseudomonas-lungebetennelse, viruslungebetennelse, atypisk lungebetennelse, koronavirus-lungebetennelse, haemophilus-lungebetennelse, pneumokokk-lungebetennelse, respiratorisk syncytialvirus-lungebetennelse.
- Sepsis omfatter sepsis, bakteriemi, utstyrsrelatert bakteriemi, utstyrsrelatert sepsis, escherichia-bakteriemi, escherichia-sepsis, klebsiella-sepsis, pseudomonas-sepsis, septisk sjokk, stafylokokk-bakteriemi, stafylokokk-sepsis, streptokokk-sepsis, urosepsis, campylobacter-bakteriemi.
- Perifer nevropati omfatter perifer sensorisk nevropati, parestesi, perifer sensorimotorisk nevropati, dysestesi, perifer nevropati, perifer motorisk nevropati, Guillain-Barrés syndrom, hypoestesi, nevralgi, polynevropati.
- Utslett omfatter eksfoliativ dermatitt, generalisert eksfoliativ dermatitt, erytem, palmar-plantart erytrodysestesisyndrom, utslett, erytematøst utslett, makulært utslett, makulopapuløst utslett, pustuløst utslett, symmetrisk legemiddelrelatert intertriginøst og fleksuralt eksantem, epidermolyse.

DMPs vurdering av prioriteringskriteriene og usikkerhet

Nytte

Effekt og sikkerhet av elranatamab som monoterapi ble undersøkt i den åpne, ukontrollerte, fase II-studien MagnetisMM-3. Studien inkluderte pasienter med residiverende eller refraktær myelomatose, som var refraktære mot minst én proteasomhemmer, ett immunmodulerende middel og ett monoklonalt anti-CD38-antistoff. Blant pasientene som ikke tidligere hadde mottatt behandling rettet mot B-celle-modningsantigenet (BCMA) (pivotal kohort A), ble det observert en ORR på 61 %. Det primære utfallsmålet (ORR) er standard for ukontrollerte onkologistudier. Andelen respondere i studien var høy (61 %) med tanke på den tungt forbehandlede pasientpopulasjonen (median 5 tidligere behandlingslinjer). Videre oppnådde om lag 36 % av pasientene komplett respons (CS) eller bedre, og blant disse pasientene hadde om lag 90 % MRD-negativ sykdom. Median oppfølgingstid fra første dose for respondere var 15,2 måneder (variasjonsbredde: 2,4-24,2), og blant pasientene med respons var mediantid til første respons 1,22 måneder (variasjonsbredde: 0,9-7,4). Median responsvarighet (DOR) var ikke estimerbar ved analysetidspunktet, men om lag 71 % av pasientene var i respons ved 15 måneder. Disse dataene bekrefter antitumoraktiviteten av elranatamab i målpopulasjonen. I EMAs utredningsrapport (EPAR) er det angitt at responsraten som oppnås for elranatamab (ORR 61 %) er i størrelsesorden med det man har sett ved behandling med teklistamab og CAR-T celleterapi (1). Den pivotale kliniske studien (MagnetisMM-3) manglet imidlertid komparatorarm, og kan derfor ikke brukes til å tallfeste effektstørrelsen av elranatamab sammenliknet med andre aktuelle behandlingsregimer.

Ressursbruk

En oppsummering av behandlingskostnader ved bruk av elranatamab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil framkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.

Behandlingen bør fortsette til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. En tilnærming der man ser på månedlige og/eller årlige behandlingskostnader i norsk klinisk praksis, vurderes av DMP som tilstrekkelig for denne metodevurderingen.

Alvorlighet

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har utført en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse, og har ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Myelomatose er en alvorlig sykdom som det ikke finnes noen kur for. Prognosen for pasienter med myelomatose har blitt stadig bedre med årene, og 5-års relativ overlevelse har økt fra 37 % i 2002 til 65 % i 2022 (predikert estimat). Yngre pasienter (18-64 år) har betydelig bedre prognose enn eldre pasienter (14). Denne metodevurderingen omfatter pasienter med myelomatose som er refraktære overfor tre legemiddelklasser (trippelrefraktære) og har en estimert totaloverlevelse på kun noen få måneder. Selv om pasienter som får tilbakefall av sykdommen kan ha effekt av påfølgende behandlinger, er det kjent at behandlingsrespons for påfølgende behandlinger blir stadig kortere for hvert sykdomstilbakefall, inntil behandlingsresistent sykdom til slutt utvikles.

I en tidligere gjennomført metodevurdering av isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med pomalidomid og deksametason for behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst to tidligere behandlinger, inkludert lenalidomid og en proteasomhemmer, og som har påvist sykdomsprogresjon ved siste behandling (dvs. fra 3. behandlingslinje), har DMP beregnet et

absolutt prognosetap (APT) på ca. 10 kvalitetsjusterte leveår (QALY) for aktuelle pasienter behandlet med pomalidomid og deksametason (ID2019_137) (15). Dette prognosetapet kan ikke nødvendigvis overføres direkte til pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen, som omfatter pasienter i en senere behandlingslinje (fra 4. behandlingslinje), og hvor både pasientenes alder og prognose trolig skiller seg noe fra pasientpopulasjonen i den tidligere behandlingslinjen (3. linje) (færre forventede gjenværende QALYs ettersom gjennomsnittsalderen vil være høyere, og dårligere prognose). APT kan derfor være fra ca. 10 QALYs, og kanskje noe høyere, for den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen.

Usikkerhet

EMA har vurdert at observert effekt av elranatamab er av klinisk relevant størrelse for den aktuelle pasientpopulasjonen, som i dag har relativt få tilgjengelige effektive behandlingsmuligheter og svært dårlig prognose. En av de medisinske fagekspertene som har vært rekruttert til arbeidet med metodevurderingen, har imidlertid gitt innspill på at redusert dosering (i form av sjeldnere administrasjon) av elranatamab, sett i forhold til den anbefalte doseringen i preparatomtalen, vil kunne bli aktuelt i norsk klinisk praksis. Dersom man legger til grunn en lavere dosering enn den som er benyttet i den pivotale kliniske studien (MagnetisMM-3), vil dette tilføre usikkerhet om størrelsen av effekten til elranatamab. DMP kan ikke si noe om hvor stor denne usikkerheten vil være.

Den pivotale kliniske studien (MagnetisMM-3) er i seg selv lite egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, og det er en svakhet at studien er uten kontrollgruppe. Studien kan derfor ikke alene brukes til å gi estimater for relativ effekt av behandlingen med elranatamab sammenliknet med dagens aktuelle behandlingsregimer til pasientpopulasjonen. Erfaringsmessig er det svært utfordrende å estimere relativ effekt i sene behandlingslinjer av myelomatose basert på indirekte effektsammenlikninger. Dette er svært ressurskrevende og fører ofte til så usikre estimater at de ikke egner seg for bruk i en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

Det pågår en åpen, randomisert, fase III-studie (MagnestisMM-5), der effekt og sikkerhet av elranatamab monoterapi eller elranatamab i kombinasjon med daratumumab blir sammenliknet med kombinasjonen daratumumab, pomalidomid og deksametason (DPd) hos pasienter med residiverende og refraktær myelomatose etter 1-3 tidligere behandlinger (inkl. lenalidomid og en proteasomhemmer). Resultater fra denne studien inngår som en del av forpliktelsene som MT-innehaver må levere på for å oppfylle betingelsene for markedsføringstillatelsen til elranatamab (Elrexio) (i tillegg til den endelige studierapporten fra den pivotale MT-studien MagnestisMM-3). Resultater fra MagnestisMM-5-studien er forventet levert innen juni 2027, og relative effektdata herfra vil kunne danne et bedre grunnlag for å estimere kostnadseffektiviteten av elranatamab ved myelomatose.

Direktoratet for medisinske produkter, 16-05-2024

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Saksutreder

Referanser

1. European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Elrexfio (elranatamab). 2023 12.10.2023. Report No.: Procedure No. EMEA/H/C/005908/0000.
2. NyeMetoder. ID2022_113: Teklistamab (Tecvayli) - Monoterapi til voksne med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling [updated 12.02.2024. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/teklistamab-tecvayli/>.
3. Sykehusinnkjøp HF. Konkurransbestemmelser: Åpen anbudskonkurranse 2407 Onkologi. 07-2023 ed2023.
4. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2022 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. 2023.
5. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). Myelomatose 2022 [updated 01.09.2022. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/beinmargssykdom/myelomatose>
6. Institutt for kreftgenetikk og informatikk OuK. Benmargskreft (myelomatose) 2024 [Available from: <https://kreftlex.no/Myelomatose>.
7. Statens legemiddelverk. Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2022_113: Teklistamab (Tecvayli) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med residiverende og refraktær myelomatose, som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff, og har vist sykdomsprogresjon under siste behandling. Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2023 20.03.2023.
8. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Melfalanflufenamid (Pepaxti) i kombinasjon med deksametason, til behandling av voksne pasienter med myelomatose som har mottatt minst tre tidligere behandlingslinjer, hvor sykdommen er refraktær overfor minst én proteasomhemmer, ett immunmodulerende middel og ett anti-CD38 monoklonalt antistoff, og som har vist sykdomsprogresjon på eller etter siste behandling. For pasienter med tidligere autolog stamcelletransplantasjon bør tiden til progresjon være minst 3 år etter transplantasjon. ID2021_145. 2024 12.03.2024.
9. Helsedirektoratet. Maligne blodsykdommer - handlingsprogram. Nasjonal faglig retningslinje. . 2024 17.04.2024.
10. Kreftforeningen. Benmargskreft (myelomatose) 2021 [updated 12.01.2021. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/benmargskreft-myelomatose>.
11. NyeMetoder. ID2019_078: Daratumumab (Darzalex), bortezomib og talidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av voksne pasienter med nydiagnostisert myelomatose som er aktuelle for autolog stamcelletransplantasjon 2021 [updated 26.04.2021. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/daratumumab-darzalex-bortezomib-talidomid-og-deksametason/>.
12. NyeMetoder. ID2019_079: Daratumumab (Darzalex) og lenalidomid i kombinasjon med deksametason til behandling av nydiagnostisert myelomatose hvor autolog stamcelletransplantasjon ikke er aktuelt [updated 28.02.2023. Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/daratumumab-lenalidomid-og-deksametason-indikasjon-ii/>.

13. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Preparatomtale: Elrexfio (elranatammab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/elrexfio-epar-product-information_no.pdf].
14. Krefregisteret. Årsrapport 2022: Resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lymfoide maligniteter - Lymfom, lymfoide leukemier og myelomatose. 2023.
15. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2019_137: Isatuksimab (Sarclisa) i kombinasjon med deksametason og pomalidomid ved behandling av tilbakevendende og refraktær myelomatose fra tredje linje. Vurdering av innsendt dokumentasjon.; 2022 08.02.2022.

Appendiks 1: Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for MT for legemidlet	07-12-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	25-09-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	12-12-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	20-02-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	17-04-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	06-05-2024
Rapport ferdigstilt	16-05-2024
Total tid hos DMP ¹	156 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	2 dager
Saksbehandlingstid hos DMP²	154 dager
Herunder ³ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	70 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	127 dager

¹ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

² Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma

³ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Nils Morten Leknes	Helse Nord
Øyvind Hjertner	Helse Midt-Norge
Fredrik Schjesvold	Helse Sør-Øst
Medisinske fageksperter har fått rapporten til gjennomlesing og kommentering. DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Elin H. J. Bjørnhaug	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Saksveileder/kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Appendiks 2: Hva er en metodevurdering?

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider (www.nyemetoder.no).

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Vanligvis vurderer DMP prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet *kvantitativt* i sine metodevurderinger, med utgangspunkt i en helseøkonomisk modell legemiddelfirmaet har utarbeidet for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes. I en metodevurdering uten helseøkonomisk analyse søker DMP å *kvalitativt* belyse prioriteringskriteriene ved bruk av det aktuelle legemiddelet.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).